

Quantitative Fettgehaltsbestimmung
im Myocard des rechten Ventrikels
menschlicher Herzen bei
chronischer Tabletteneinnahme

Karin Laroche-Schelske

Duss München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0056

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.W. Spann

Quantitative Fettgehaltsbestimmung im Myocard des rechten
Ventrikels menschlicher Herzen bei chronischer Tabletten-
einnahme

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Karin Laroche-Schelske

aus

München 1984

Mit der Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

BERICHTERSTATTER: Prof.Dr.E. Liebhardt

MITBERICHTERSTATTER: Prof.Dr.W. Spann

DEKAN: Prof.Dr.W. Spann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 16.02.1984

-----		-----
1.0	EINLEITUNG	1
1.1	BISHERIGE ERGEBNISSE IN DER LITERATUR ÜBER DIE RECHTSHERZVERFETTUNG	1
1.2	ZIEL DER ARBEIT	4
2.0	BISHERIGE STUDIEN ZUM THEMA DER ARBEIT	5
2.1	BEMERKUNGEN ZUM MEDIKAMENTENABUSUS	5
2.1.1	HINWEISE AUS DER LITERATUR ÜBER DIE WIRKUNG DER BARBITURATE AUF DAS HERZ	7
2.1.2	HINWEISE AUS DER LITERATUR ÜBER DIE WIRKUNG PSYCHOTROPER STOFFE AUF DEN HERZMUSKEL	9
3.0	BEMERKUNGEN ZUR PATHOANATOMIE	11
3.1	DEGENERATIO CORDIS	11
3.2	LIPOMATOSIS CORDIS DESTRUENS DEXTER	12
4.0	EXPERIMENTELLER TEIL	13
4.1	UNTERSUCHUNGSGUT	13
4.1.1	DURCH SEKTION FESTGESTELLTE TODESUR- SACHEN BEI FRAUEN	13
4.1.2	DURCH SEKTION FESTGESTELLTE TODESUR- SACHEN BEI MÄNNERN	14
4.2	ANGABEN ZUM UNTERSUCHUNGSGUT	15

4.3	WASSERGEHALTSBESTIMMUNG NACH WIDMARK	17
4.3.1	VORAUSSETZUNG FÜR DIE KORREKTE DURCH- FÜHRUNG DER WASSERGEHALTSBESTIMMUNG	17
4.3.2	LITERATURHINWEISE ZUR METHODE DER WASSERGEHALTSBESTIMMUNG NACH DEM WIDMARKVERFAHREN	19
4.3.3	BESCHREIBUNG DER METHODE DER WASSER- GEHALTSBESTIMMUNG NACH DEM WIDMARKVER- FAHREN	21
4.4	FETTGEHALTSBESTIMMUNG DER HERZMUSKEL- UND LEBERPROBEN	24
4.4.1	METHODE ZUR BESTIMMUNG DES FETTGEHALTES	24
4.4.2	GEWINNUNG VON UNTERSUCHUNGSMATERIAL	25
4.4.3	DURCHFÜHRUNG DER FETTGEHALTSBESTIMMUNG NACH DER CHLOROFORM-METHANOL-METHODE	27
4.4.3.1	VERFÄLSCHUNGSMÖGLICHKEITEN BEI DER FETTGEHALTSBESTIMMUNG	30
4.5	AUSWERTUNG	32
4.6	STATISTIK	33
4.7	VERLÄSSLICHKEIT DER METHODEN	34
5.0	ERGEBNISSE	35
5.1	WASSERGEHALTSBEFUNDE AM MYOCARD DES RECHTEN VENTRIKELS	35

5.1.1	HINWEISE AUS DER LITERATUR UND DEFINITION DES NORMALKOLLEKTIVS	35
5.1.2	MYOCARDWASSERGEHALT BEI DEFINIERTEM NORMALKOLLEKTIV	36
5.1.3	MYOCARDWASSERGEHALT DES RECHTEN VENTRIKELS BEI NACH LÄNGEREM KRANKENHAUSAUFENTHALT VERSTORBENER MÄNNER UND FRAUEN	39
5.1.3.1	AUSWERTUNG DES MYOCARDWASSERGEHALTES BEI IM KRANKENHAUS VERSTORBENER	41
5.1.4	MYOCARDWASSERGEHALT BEIM TOD DURCH ERTRINKEN	42
5.2	VORSTELLUNG DES ZUR AUSWERTUNG GELANGTEN UNTERSUCHUNGSGUTES	44
5.3	FETTGEHALTSBEFUNDE AM MYOCARD DES RECHTEN VENTRIKELS BEI ANAMNESTISCH GESICHERTEM TABLETTENABUSUS OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTES	46
5.3.1	UNTERSUCHUNG ÜBER RECHTSHERZVERFETTUNG BEI MEDIKAMENTENABUSUS UNTER BERÜCK- SICHTIGUNG DES GESCHLECHTES	50
5.3.2	KORRELATION ZWISCHEN TABLETTENABUSUS, LIPOMATOSIS CORDIS DESTRUENS DEXTER UND ALTER	51
5.3.3	EINFLUSS DER DAUER DES TABLETTENABUSUS AUF DIE ENTWICKLUNG EINER LIPOMATOSIS CORDIS DESTRUENS DEXTER UNTER BERÜCK- SICHTIGUNG DES GESCHLECHTES	55

5.3.4	LIPOMATOSIS CORDIS DEXTER IM ZUSAMMEN- HANG MIT DER DAUEREINNAHME VON ANTIDEPRESSIVA UND/ODER NEUROLEPTIKA	58
5.3.4.1	UNTERSUCHUNG DER WEIBLICHEN HERZEN MIT DAUEREINNAHME VON NEUROLEPTIKA UND/ODER ANTIDEPRESSIVA	58
5.3.4.2	UNTERSUCHUNG DER MÄNNLICHEN HERZEN MIT DAUEREINNAHME VON NEUROLEPTIKA UND/ODER ANTIDEPRESSIVA	60
5.3.5	UNTERSUCHUNG DES FETTGEHALTES DES RECHTEN HERZENS BEI PERSONEN(DIE DURCH AKUTE VERGIFTUNG ZU TODE KAMEN	62
5.3.5.1	AUSWERTUNG DER FRAUENHERZEN BEI AKUTER VERGIFTUNG	62
5.3.5.2	AUSWERTUNG DER MÄNNERHERZEN BEI AKUTER VERGIFTUNG	63
5.3.5.3	UNTERSUCHUNG ÜBER FETTWERTE DER LEBER BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN	64
5.3.6	KORRELATION ZWISCHEN MAKROSKOPISCH ERKENNBARER LIPOMATOSIS CORDIS DEXTER, RECHTSHERZFETTGEHALT UND DEM SOGENANNTEN "PLÖTZLICHEN TOD"	65
5.3.6.1	UNTERSUCHUNG DER KORRELATION ZWISCHEN "PLÖTZLICHEM TOD" UND EINER MAKROSKOPISCH ERKENNBAREN LIPOMATOSIS CORDIS BEI FRAUENHERZEN	65
5.3.6.2	UNTERSUCHUNG DER KORRELATION ZWISCHEN "PLÖTZLICHEM TOD" UND EINER MAKROSKOPISCH ERKENNBAREN LIPOMATOSIS BEI MÄNNERHERZEN	66

5.3.7	UNTERSUCHUNG ÜBER EINEN ERHÖHTEN RECHTS- HERZFETTGEHALT UND EINEM AUFENTHALT IM KRANKENHAUS	67
5.3.7.1	KORRELATION ZWISCHEN RECHTSHERZVERFETTUNG UND KRANKENHAUSAUFENTHALT BEI FRAUEN	67
5.3.7.2	KORRELATION ZWISCHEN RECHTSHERZVERFETTUNG UND KRANKENHAUSAUFENTHALT BEI MÄNNERN	68
5.3.8	BEDEUTUNG DER GEMEINSAMEN EINNAHME VON TABLETTEN UND ALKOHOL	69
5.3.9	VERIFIZIERUNG DER CHRONISCHEN TABLETTEN- EINNAHME AUF HISTOLOGISCHEM BZW. CHEMI- SCHEN WEG	69
5.3.10	KORRELATION ZWISCHEN FETTGEHALT DER LEBER UND DES RECHTEN HERZENS	70
6.0	DISKUSSION	71
7.0	ZUSAMMENFASSUNG	83
8.0	LITERATURVERZEICHNIS	85
9.0	ANHANG	92

1.0 EINLEITUNG

1.1 BISHERIGE ERGEBNISSE IN DER LITERATUR ÜBER DIE RECHTSHERZVERFETTUNG

Seit der Jahrhundertwende haben sich eine Reihe von Autoren mit der Rechtsherzverfettung und ihrer Ursache näher beschäftigt. Hauptsächlich wurde die Lipomatosis cordis dexter als Nebenfunde bei einer Menge unterschiedlicher Primärerkrankungen beschrieben (6, 7, 18, 34, 46). So erwähnt 1922 schon E. Kaufmann, dass das physiologischerweise vorhandene subepicardiale Fett die Herzmuskulatur aufzusplittern vermag und damit den Herzindex wesentlich verschlechtern kann. (20). Beobachtungen in der gleichen Richtung machte 1978 D.W. Crocker, die in ihrer Veröffentlichung von Fettmassen berichtet, die bevorzugt im rechten Teil des Herzens und im Bereich des Vorhofseptums in das Reizleitungssystem infiltrieren (4). Ebenfalls H. Ribbert beschreibt am Herzen pluripotente Zellen, die sich zu Fettzellen umwandeln können und folglich die Muskulatur auseinanderdrängen (36). Von sich umwandelnden Zellen am Herzen berichtet 1962 auch H.M. Jansen. Er vertritt die Ansicht, dass beim Herzen die Bindegewebsanteile am rechten Teil des Herzens stärker

vorhanden sind und somit rechts die Entstehung einer Lipomatosis bedingt günstiger ist (18). Schoenmackers und Willem bestätigen diese Ansicht 1962 (43).

Gedigk und Giersberg beschreiben Infarktbezirke, die fettige Plaques aufweisen (12).

Sie sind der Meinung, dass sich hierbei als Folge von Sauerstoffmangel Fettzellen aus vorherigen Histiozyten und Fibroblasten gebildet haben. Die Herzruptur als letztendliche mögliche Komplikation eines Fettherzens erwähnt Weiland schon 1904 (51) und 1964 schreiben Solti, Konyar und Gidali über die Herzruptur und Tamponade als hauptsächliche Folgen einer Herzverfettung (45).

1928 bemerkt Fahr, dass der plötzliche Tod aus voller Gesundheit durch Einwachsen von Fett in das Reizleitungssystem des rechten Herzens durchaus im Bereich des Möglichen ist (11).

Auch die drei russischen Pathologen Nechita'ilo, Velichko und Kostromskikh schildern 1980 einen Fall, bei dem fettige Massen im Herzen den plötzlichen Tod verursachen (30).

Dabei ist laut Thorel ein Übergewicht nicht unbedingt notwendig, um ein Fettherz zu entwickeln (47).

Ebenfalls der gleichen Meinung sind Eyselin, Pupko und Wegelin, die bei plötzlich aus voller Gesundheit Verstorbener und auch bei Selbstmör-

dern Herzen mit erhöhtem Fettgehalt vorfanden, ohne dass die Verstorbenen äusserlich übermässig viel Fett aufzeigten (10, 34, 50).

Nicht unbedingt konträr dazu ist die Feststellung Wegelins, dass überreichlich angebotenes Nahrungsfett sich pathologischer Weise in den Myocardfasern einlagert (50). Der annähernd gleichen Auffassung ist H. Kaunitz, der von toxischen Effekten durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren spricht (22).

Staemmler hat 1955 die Meinung vertreten, dass die Herzverfettung mit einer langen Reihe von prädisponierenden Faktoren zu verbinden ist, die er folgendermassen zusammenfasste (46):

- Erkrankungen des erythropoetischen Systems und seine Folgen
- Erkrankungen des Herzens
- Stoffwechselerkrankungen
- alimentäre Verfettung

Im letzten Punkt seiner Zusammenfassung geht er konform mit D. W. Crocker, die in ihrer Untersuchung feststellte, dass die Fettleibigkeit und die fettigen Infiltrationen im rechten Herzen überzufällig häufig assoziiert sind (4).



1.2 ZIEL DER ARBEIT

Ein gehäuftes Auftreten von Rechtsherzverfettung in Zusammenhang mit chronischem Tablettenabusus bei Obduktionen im Institut für Rechtsmedizin gab Anlass zu nachfolgender Untersuchung.

Es sollte überprüft werden, inwieweit eine chronische Vergiftung, zum Beispiel durch Medikamente, einen Einfluss auf die Entwicklung einer Rechtsherzverfettung hat. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Gruppe von Verstorbenen gerichtet, die laut Fremdanamnese ständig Barbiturate, Analgetika, Antidepressiva und Neuroleptika einnahmen.

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem plötzlichen Tod ohne vorherige Krankheitszeichen und einer Lipomatosis cordis destruens dexter besteht.

In welchem Ausmass eine akute Vergiftung mit toxischen Noxen eine Herzverfettung begünstigt, wurde genauso untersucht wie die Folgen eines langen Krankenhausaufenthaltes mit parenteraler Ernährung und Beatmung auf das Herz.

2.0 BISHERIGE STUDIEN ZUM THEMA DER ARBEIT

2.1 BEMERKUNGEN ZUM MEDIKAMENTENABUSUS

Einige Autoren haben sich zunehmend in letzter Zeit mit dem Medikamentenabusus bzw. der Dauereinnahme von Tabletten beschäftigt. Unter dem Gesichtspunkt, inwieweit die Medikamentennebenwirkungen als Todesursache bzw. als Ursache für vegetative (Herzreizleitungssystem), psychische und neurologische Störungen in Frage kommen, gibt es aussagekräftige neue Untersuchungen (15, 16, 28, 29, 31, 33, 53).

Der chronische Medikamentenabusus ist in genauen Zahlen kaum fassbar. Diese Meinung bestätigt auch Kehrberg in seinem Artikel über Arzneimittel- und Drogenmissbrauch bei Kindern und Jugendlichen (23). Laut seinen Untersuchungen haben sich die Medikamentensüchtigen in den letzten 20 Jahren versechsfacht. Bevorzugt wird Abusus mit Schlaf-, Schmerz- und Anregungsmitteln betrieben. Bei den psychotropen Medikamenten steht der Missbrauch mit Benzodiazepinderivaten an erster Stelle (23).

Hauptgrund für den Medikamentenabusus ist die Tatsache, dass die Suchtgefährdung durch bestimmte Medikamente (Barbiturate, Analgetika usw.) vom Menschen ganz einfach unterschätzt wird (9).

Laut Bericht des freien Arbeitskreises Alkohol Bonn ist der Bundesbürger bei der Einschätzung eines Medikamentes als Droge und damit potentiell

gefährdet zu werden, unsicher (9). Zum anderen handelt es sich laut Müller-Plettenberg bei den meisten gängigen Mitteln um sogenannte Kombinationspräparate, die an und für sich als obsolet gelten (29). Vor allem, wenn sie psychotrope Substanzen wie Barbiturate oder Codein enthalten, besitzen sie ein hohes Abhängigkeitspotential.

Die meisten dieser Substanzen haben eine alogene Potenz, wirken so mit der Zeit selbst schmerzzeugend und animieren zur Dosissteigerung. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine klinische Studie über die Erprobung des Medikamentes Planum (Temazepam) bei 70 Patienten, die alle unter chronischen Schlafstörungen leiden (27). Dabei stellte sich heraus, dass höhere Dosierungen von Temazepam bei den Patienten benötigt wurden, die vorher Barbiturate und methaqualonhaltige Mittel eingenommen hatten.

2.1.1 HINWEISE AUS DER LITERATUR ÜBER DIE WIRKUNG DER BARBITURATE AUF DAS HERZ.

Um die Wirkung der Barbiturate auf den Herzmuskel und eventuelle Veränderungen am Muskel selbst zu beurteilen, muss man sich über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens Klarheit verschaffen. Nach Fleckenstein und Mitarbeiter ist Voraussetzung der Kontraktionsfähigkeit und Leistungsfähigkeit des Herzmuskels eine ausreichende Sauerstoffversorgung und eine Verhinderung des Elektrolytverlustes (24). Laut Habilitationsarbeit von D. Schaps wird die Kontraktilität des Herzmuskels durch bestimmte Pharmaka (z.B. Narkotika) modifiziert (41). Sie kommt in ihrer Untersuchung allerdings zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Barbituraten in der Intensivmedizin keine hypoxische Beeinträchtigung der Myocardfunktion verursacht. Ausserdem konnten keine wesentlichen Elektrolytverschiebungen durch Gabe von Barbituraten beobachtet werden (41). Schaps erwähnt in diesem Zusammenhang allerdings die Untersuchung von Krebs und Kersting aus dem Jahre 1979, die als Ergebnis ihrer Arbeit über die Barbituratwirkung am Herzen feststellten, dass durch Barbiturate eine Interaktion mit den Phospholipiden der Biomem-

branen auftreten kann und somit der Ca-Metabolismus des Muskels gestört ist. Kontrovers diskutiert wird allerdings das Ergebnis dieser Interaktion.

So berichtet Sold in seiner Abhandlung über den Barbiturateinsatz bei Schädel- und Hirnverletzten, dass das Phänomen der Bildung freier Radikale, die die Membranlipide zerstören, durch Barbiturateinsatz verhindert werden kann, die Barbiturate also sogar einen membranstabilisierenden Effekt haben (3). Weiterhin kommt Sold in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die kardialen Nebenwirkungen der Barbiturate bei Patienten, die von seiten des Herzmuskels nicht vorgeschädigt waren, unproblematisch waren, während bei vorgeschädigtem Herz die Nebenwirkungen doch teilweise zum Problem wurden (3).

Letztendlich gibt es in der Literatur keinerlei Anhalt für eine systematische Untersuchung über Barbiturate und ihre spezielle Wirkung auf die Entstehung einer Lipomatosis cordis destruens dexter.

2.1.2 HINWEISE AUS DER LITERATUR ÜBER DIE WIRKUNG PSYCHOTROPER STOFFE AUF DEN HERZMUSKEL.

Anders als bei den Barbituraten sehen die Untersuchungen über Tranquilizer, Antidepressiva und Neuroleptika aus in bezug auf ihre Kardiotoxizität. So sagt H.G. Schröder in seinem Artikel, dass er die Gabe von Amitriptylin (klass. Antidepressivum) an Patienten über 50 Jahre wegen seiner kardiotoxischen Effekte nicht mehr gutheissen kann. Es wurden bei der Einnahme von Antidepressiva Effekte im Sinne einer Sinustachycardie und zum Teil auch Überleitungsstörungen gesehen (44). Nach Marx muss man davon ausgehen, dass schon bei normaler Dosierung, besonders natürlich bei vorgeschädigtem Myocard, schwere kardiale Komplikationen auftreten können (26). Normale und mittlere Dosen sind in der Lage, schwere toxische Nebenwirkungen am Herz wie Kollapsneigung, Tachycardie und Arrhythmie hervorzurufen. Im selben Artikel hält Mocetti eine akute Vergiftung mit Antidepressiva für gefährlicher als eine akute Barbituratvergiftung, gerade wegen der Erscheinungen von seiten des Herzens (26). Diese Art von Intoxikation und die daraus folgenden Konsequenzen ist leider

nicht selten, was mit der Feststellung eines Artikels im Deutschen Ärzteblatt konform geht (9). Dort kommt man zu dem Schluss, dass es bei einer Dauerbehandlung mit Antidepressiva häufig zu einer patienteninduzierten oder iatrogenen Überdosierung kommt.

Interessant im Zusammenhang mit der Dauereinnahme von Tranquilizer ist ein Bericht von H.L. Richardson (37). Er untersuchte den plötzlichen Tod von 12 Patienten eines neuro-psychiatrischen Hospitals, die ohne von aussen fassbarer Ursache verstarben. Allen Patienten war die mehrwöchige Einnahme von Tranquilizern gemeinsam. Bei den 12 näher untersuchten Verstorbenen fand man gravierende Übereinstimmungen in bezug auf die Veränderungen am Herzen. Jeder der Patienten hatte vor seinem Tod Ekg Veränderungen und Herzrhythmusstörungen. Bei der Sektion fand sich bei allen eine diffuse Herzfibrose, eine Veränderung der Herzfarbe, Fetteinlagerungen rechts und links, grosse leere Zwischenräume zwischen den einzelnen Muskelbündeln, besonders im Bereich des Septums (37). Richardson kommt auf Grund seiner Arbeit zu der Überzeugung, dass der Grund für die Veränderungen am Herz bei dem blockierenden adrenergen Effekt der Tranquilizer zu vermuten ist.

3.0 BEMERKUNGEN ZUR PATHOANATOMIE:

Mit der Herzverfettung und den daraus folgenden Konsequenzen für die Herzaktion selbst, z.B. in bezug auf das Reizleitungssystem, haben sich in den letzten 150 Jahren eine Reihe bekannter Autoren befasst.

Bei dem Begriff Herzverfettung muss man streng unterscheiden zwischen der sogenannten degenerativen Verfettung und der Lipomatosis cordis destruens dexter (38, 39).

3.1 DEGENERATIO CORDIS

Die fettige Degeneration betrifft den ganzen Herzmuskel. Ursache ist meist ein allgemeiner oder örtlicher Sauerstoffmangel. Auffallend dabei ist die tigerfellähnliche Zeichnung des Herzmuskels auf der Endocardseite. Ebenfalls imponiert makroskopisch die trübe Schwellung des Herzmuskels (graurot, trübes konsistenzvermehrtes Myocard) (38, 39). Die fettige Degeneration wird überzufällig häufig beobachtet bei toxischen Prozessen wie Diphtherie, Scharlach, Sepsis, Vergiftung, Phosphor usw.. Dabei kommt es oft zur Fettphanerose und zum

Freiwerden von Struktur Fett durch die Zerstörung von Zytoplasma.

3.2 LIPOMATOSIS CORDIS DESTRUENS DEXTER.

Bei der Lipomatosis cordis destruens dexter handelt es sich um die Durchsetzung des Herzmuskels mit Fettgewebe durch Vermehrung des subepikardialen Fettes, und zwar bevorzugt am rechten Ventrikel im Bereich des Conus Pulmonalis, wo schon physiologischerweise vermehrt Fett abgelagert ist. Bei einer ausgeprägten Adipositas cordis lassen sich die Fettstreifen, die die Muskulatur auseinander drängen, bis unter das Endocard verfolgen. Dabei nehmen sie von aussen nach innen an Stärke ab. Hierbei handelt es sich nicht wie bei der Degeneration um eine Verfettung der Herzmuskelzellen, sondern um eine örtliche Metaplasie, da sich reine Fettzellen vermehren und eine Umwandlung von Bindegewebszellen in Fettzellen stattfindet (38, 39).

4.0 EXPERIMENTELLER TEIL:

4.1 UNTERSUCHUNGSGUT:

4.1.1 DURCH SEKTION FESTGESTELLTE TODESURSACHEN
BEI FRAUEN

Bei den Frauen verteilen sich die durch Sektion
festgestellten Todesursachen wie folgt:

Frauen (43)

plötzlicher Tod durch Lipomatosis cordis	(3)
plötzlicher Tod durch Herz- Kreislaufver- sagen	(9)
Tod im Status Asthmaticus	(1)
Tod durch Aneurysmarupter	(1)
Tod durch Ertrinken	(1)
Tod durch Co-Vergiftung	(1)
Tod durch zentrale Lähmung nach Unfall	(9)
Tod durch Pneumonie nach Unfall	(2)
Selbstmorde	(16)

- Tabletten	(8)
- Ertrinken	(2)
- Erhängen	(1)
- Erdrosseln	(1)
- Fenstersturz	(3)
- Blausäure	(1)

4.1.2 DURCH SEKTION FESTGESTELLTE TODESURSACHEN BEI MÄNNERN

Bei den Männern verteilen sich die durch Sektion
festgestellten Todesursachen wie folgt:

Männer (63)

Plötzlicher Tod durch	
Herz- und Kreislaufversagen	(16)
Plötzlicher Tod durch	
Lipomatosis cordis	(1)
Tod durch Aneurysmaruptur	(1)
Tod durch Ertrinken	(1)
Tod durch Sepsis	(1)
Tod durch Kopfschuss	(1)
Tod durch Co-Vergiftung	(3)
Tod durch zentrale Lähmung	
nach Unfall	(20)
Tod durch Pneumonie und	
Herzversagen nach Unfall	(2)
Tod durch Stromunfall	(1)
Selbstmorde	(16)

- Tabletten	(3)
- Kopfschuss, Herzschuss	(4)
- E 605	(4)
- Erhängen	(3)
- Ertrinken	(1)
- Ersticken	(1)

4.2 ANGABEN ZUM UNTERSUCHUNGSGUT:

Bei dem nachfolgenden Material handelt es sich um Muskelproben von Sektionen im Institut für Rechtsmedizin München in der Zeit vom 1. März bis 30. August 1981.

Zur Verarbeitung und damit Auswertung kamen im Ganzen 106 rechte Herzen, davon 43 Frauen- und 63 Männerherzen.

Das älteste ausgewertete Rechtsherz gehörte zu einer 87 jährigen Frau, das jüngste rechte Herz war von einem 14 Jahre alten Schüler. Das Untersuchungsgut lässt sich grob in drei grosse Gruppen unterteilen, die sich ungefähr die Waage halten:

- 1- Tod durch Herzkreislaufversagen
- 2- Tod durch zentrale Lähmung
nach Unfall
- 3- Selbstmorde

Bei der Auswahl der Herzen (siehe Thema der Arbeit) wurden bevorzugt solche rechte Herzen von Verstorbenen genommen, bei denen ein Medikamentenabusus über eine bestimmte Zeit bekannt war. Ausserdem kamen alle akuten Vergiftungen, alle plötzlichen Tode in Folge von Herzversagen und die Herzen von den Leichen zur Auswertung, wo ein längerer Krankenhausaufenthalt mit parenteraler Ernährung,

Medikamenteneinnahme, Beatmung usw. dem Tode vorausgingen. Das Hauptaugenmerk richtete sich jedoch, wie schon oben erwähnt, auf den rechten Teil des Herzens von Verstorbenen, bei denen ein Medikamentenabusus bekannt war (es handelte sich dabei meist um Barbiturate) und die makroskopisch eine Lipomatosis cordis aufwiesen.

Neben einer Probe aus dem rechten Herzen wurde auch gleichzeitig eine Leberprobe entnommen und später auf ihren Fettgehalt überprüft.

Bei der Auswahl des Untersuchungsgutes wurde kein Unterschied hinsichtlich Land- oder Stadtbevölkerung und hinsichtlich der sozialen Schicht gemacht.

Berücksichtigt wurde allerdings die Liegezeit post mortem. Es kamen nur solche Herzen zur Auswertung, deren Liegezeit post mortem unter 2,5 Tage betrug.

In der Literatur gibt es zwei wichtige Hinweise, die dahingehend übereinstimmen, dass bei Liegezeiten unter 2,5 Tagen nach dem Tode keine gravierenden Änderungen in bezug auf Wassergehalt und Muskelkonsistenz zu erwarten sind (17, 19, 40).

4.3 WASSERGEHALTSBESTIMMUNG NACH WIDMARK:

4.3.1 VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE KORREKTE DURCHFÜHRUNG DER WASSERGEHALTSBESTIMMUNG.

Zur Durchführung der Wassergehaltsbestimmung von Muskelproben nach Widmark benötigt man einen 50 ccm fassenden Erlenmeyerkolben aus Jenaglas mit einem gut geschliffenen Glasstopfen. Der Glasstopfen hat nach unten einen vertikalen Stiel mit einem kleinen Behälter, der sich etwa einen Zentimeter über dem Kolbenboden befindet. Auf dem Boden des Kolbens schwimmt eine Schwefelsäurelösung. Weiterhin finden bei der Methode nach Widmark kleine, einige Milligramm fassende Kölbchen Verwendung, in die später der Muskel- und Leberbrei eingewogen wird. Voraussetzung für eine genaue Wassergehaltsbestimmung ist ausser oben Genanntem eine äusserst empfindliche Waage und ein Trockenschrank, der eine konstante Temperatur von 50-60 Grad hat.

Das Auswiegen der Muskel- bzw. Leberproben sollte möglichst immer auf der gleichen Waage erfolgen. Dabei dürfen die mit dem zu wiegenden Material gefüllten Kölbchen bei jedem Wägegang tunlichst nur mit einer sauberen Pinzette angefasst werden um zu verhindern, dass eventuell an den Händen

haftende Verunreinigungen (Fett etc.) das Gewicht nicht verfälschen. Da die Proben durch Wiegen ihres Gewichtes vor und nach der Trocknung und nicht nach ihrem Volumen bestimmt werden, setzt man voraus, dass der reine Gewichtsverlust gleich dem Wasserverlust ist.

Daher kommt folgende Formel zur Anwendung:

$$\frac{\text{Differenz zwischen vor und nach der Trocknung}}{\text{Masse vor der Trocknung}} \times 100$$

Anhand dieser Formel lässt sich der prozentuale Wassergehalt am Gesamtgewicht des ursprünglichen Herzmuskels, bzw. der ursprünglichen Leberprobe, ermitteln.

4.3.2 LITERATURHINWEISE ZUR METHODE DER WASSERGEHALTSBESTIMMUNG NACH DEM WIDMARKVERFAHREN:

Die Mikromethode zur Bestimmung von Äthylalkohol im Blut wurde 1922 von Erik M.P. Widmark entwickelt. Dieses ganz neue Destillationsprinzip nimmt mit Hilfe von Schwefelsäure ebensoviel Wasser wie auch Alkohol auf. Widmark kam zu dem Ergebnis, dass seine Methode die Möglichkeit aufweist, auch andere flüchtige Stoffe (z.B. Wasser) zu bestimmen (52). Auf der Richtigkeit dieser Überlegung beruht die im nächsten Kapitel beschriebene Aufbereitung der Herzmuskel- und Leberproben zwecks Wassergehaltsbestimmung.

Das Widmarkverfahren hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber dem Wäge/Trocknungsverfahren nach w. Schäfer und W. Seibel (40).

- 1- Der Trocknungsvorgang verläuft in einem total verschlossenen Raum. Es treten keinerlei Verdunstungsverluste nach aussen auf.
- 2- Auf- oder Überschäumen (infolge der chemischen Veränderungen beim Trocknen) entfallen.
- 3- Die zum Trocknen benötigte Temperatur ist verhältnismässig niedrig. Sie bewegt sich zwischen 50-60 Grad.

Dadurch werden Zer- oder Umsetzungen, die einen Gewichtsverlust bedingen würden, verhindert.

Die kritische Temperatur von 105 Grad, die W. Schäfer als Grenze für das Wäge-Trocknungsverfahren angibt, bleibt damit weit unterschritten (40).

- 4- Beliebig viele Wassergehaltsbestimmungen können gleichzeitig gemacht werden. Keine der Proben beeinflusst die andere in irgendeiner Weise.
- 5- Eine Bichromat-Schwefelsäuremenge von 1 ccm genügt, um das Wasser aus den Muskel- und Leberproben vollständig zu entfernen. Damit ist die Menge der verwendeten Chemikalien zu gering, um eine entscheidende Rolle zu spielen.

4.3.3 BESCHREIBUNG DER METHODE DER WASSERGEHALTS- BESTIMMUNG NACH DEM WIDMARKVERFAHREN.

Die Wassergehaltsanalyse der Muskelproben des rechten Herzens und der Leber wurden nach der Mikromethode zur Bestimmung von Äthylalkohol im Blut von Erik M.P. Widmark durchgeführt (52). Dabei handelt es sich um eine Methode, die mit Hilfe von Schwefelsäure flüchtige Stoffe wie Wasser oder auch Alkohol bestimmen kann. Da für unsere Muskelproben und Leberproben lediglich der reine Wassergehalt von Interesse war, fallen alle Bestimmungen weg, die im Widmarkverfahren in bezug auf Alkohol vorgenommen werden.

Der aus dem Vorbereitungsgang extra für die Wasserbestimmung zurückgehaltene Muskelbrei wird mit Hilfe einer Saugpipette aufgenommen und einige Tropfen in ein eigens dafür angefertigtes Kölbchen eingebracht. Anschliessend werden die Kölbchen und Inhalt auf einer sehr empfindlichen Torsionswaage ausgewogen, das Gewicht wird genau notiert.

Darauf wird das Kölbchen mit dem Inhalt mit Hilfe einer Pinzette vorsichtig in den bestehenden Erlenmeyerkolben eingebracht. Es wurden sowohl von dem Herzmuskel, als auch von der Leber Doppelproben angefertigt.

Die Erlenmeyerkolben mit Inhalt kamen nun in einen Trockenschrank, in welchem immer zwischen 50 und 60 Grad Temperatur herrschten. Dort verblieben die Proben 24 Stunden. Nach dieser Zeit waren die Herzmuskel- bzw. Leberproben total eingetrocknet und durch den völligen Wasserverlust von nahezu staubartiger Konsistenz. Vorsichtig musste das Kölbchen mit einer Pinzette aus seinem Behälter herausgenommen werden, und das jetzige Gewicht wurde notiert. Aus dem Wert vor der Trocknung und dem Wert nach der Trocknung liess sich nun der genaue Wassergehalt mit Hilfe der Formel:

Massendifferenz vor und nach
der Trocknung

Masse vor der Trocknung

ermitteln.

Im Vorbereitungsgang (s.d.) wurde allerdings die Herzmuskel- und Leberprobe vor der Trocknung mit dem gleichen Teil destilliertem Wasser versetzt, um das Gewebe mit dem Ultra-Thurax besser verarbeiten zu können. Somit bestand die Probe von vornherein aus 50% destilliertem Wasser, was natürlich in der Formel zur Berechnung des wahren Wassergehaltes berücksichtigt

werden muss.

Die Formel lautet nunmehr:

$$\frac{\text{Hälfte der Masse vor der Trocknung} - \text{Masse nach der Trocknung}}{\text{Hälfte der Masse vor der Trocknung}} \times 100$$

Anhand dieser abgeänderten Formel lässt sich nun der wahre prozentuale Wassergehalt der Proben errechnen.

4.4 FETTGEHALTSBESTIMMUNG DER HERZMUSKEL- UND LEBERPROBEN:

4.4.1 METHODE ZUR BESTIMMUNG DES FETTGEHALTES.

Der quantitative Fettgehalt des rechten Herzmuskels und ebenfalls der Leber wurde mittels der Chloroform-Methanol-Methode durchgeführt. Ausgearbeitet wurde diese Methode durch R. Hallermeyer, in Anlehnung an die Methode von Bligh, Dyer, Winter und Atkinson (13). Ursprünglich handelt es sich hierbei um eine Schnellmethode zur Bestimmung des Fettgehaltes in Lebensmitteln. Für die Chloroform-Methanol Extraktionsmethode wurden der feuchte, unbehandelte Herzmuskel und eine Leberprobe benötigt, die hinterher mit einem genau definierten Gemisch aus Chloroform, Methanol und auch Wasser aufbereitet wurden. Aussagekraft über den wahren Fettgehalt beim Herzmuskel gewinnt man aber nur dann, wenn man den ursprünglichen Wassergehalt der Muskelprobe kennt. Aus diesem Grund wird jede auf ihren Fettgehalt untersuchte Muskelprobe auch einer genauen Wassergehaltsanalyse unterworfen.

Bei der Leber wird der Fettgehalt immer prozentual am Leberfeuchtgewicht angegeben.

4.4.2 GEWINNUNG VON UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Schnittführung zur Eröffnung des Herzens wird bei der Sektion mit der Darmschere vorgenommen. Zuerst wird die Verbindung zwischen der Vena cava inferior und der Vena cava superior im rechten Vorhof durchtrennt. Weiter geht die Schnittführung bis zur Spitze des rechten Ventrikels, von dort in die Arteria pulmonalis, so dass die Vorderwand des rechten Ventrikels als Dreieck isoliert wird. Genau dieses Dreieck wird gleich nach der Sektion vom übrigen Herzen abgetrennt und inspiziert.

Makroskopisch fällt bei der Inspektion schon das reichlich subepikardiale Fettgewebe auf, besonders im Bereich des Sulcus coronarius interventricularis.

Meist überragt dieses physiologisch vorhandene Fett weit die Schnittflächen des Herzdreiecks. Dieses epikardiale Fett wurde nun sorgfältig vom Herzmuskelstück wegpräpariert, so dass nur noch der blanke Herzmuskel übrigblieb. Der Muskel wurde auf einer glatten Unterlage fixiert, in einer Plastikhülle luftdicht eingeschweisst und für ca. drei bis vier Stunden bei minus 14 Grad tiefgefroren. Anschliessend wurde von dem schnittfesten, tiefgefrorenen Präparat von der Endokardseite her mit Hilfe einer Schneide-

maschine eine ungefähr 2 mm dicke Scheibe abgeschnitten.

Die so gewonnene Scheibe wog ca. 6-8 Gramm und wurde zur Fettanalyse verwandt. Der Rest wurde verworfen.

Die Leberprobe wurde ebenfalls nach der Sektion als kleine, ca. 6-8 Gramm schwere Scheibe von der Leber abgetrennt, im Plastikbeutel eingeschweisst und bei minus 14 Grad tiefgefroren, um nachher gleichzeitig mit der Herzmuskelprobe verarbeitet zu werden.

Die 2 mm dicke Herzmuskelscheibe wurde sofort nach dem Schneidevorgang mit Hilfe einer Schere so weit wie möglich zerkleinert, mit einem aliquoten Teil destilliertem Wasser versetzt und mit dem Ultra-Thurrax Stab ein bis zwei Minuten weiter zerkleinert und dabei gut durchgemischt.

Anschliessend wurden jeweils zwei gewichtsgleiche Proben zur Doppelbestimmung abgewogen, der Rest wurde zur Wassergehaltsbestimmung luftdicht abgedeckt zurückgehalten.

Analog zu oben Beschriebenen wurden auch die Leberproben behandelt.

4.4.3 DURCHFÜHRUNG DER FETTGEHALTSBESTIMMUNG NACH DER CHLOROFORM-METHANOL-METHODE.

Jede Probe wurde doppelt bestimmt und anschliessend der Mittelwert gebildet. Die Leberproben wurden auf die gleiche Art und Weise behandelt und verarbeitet wie die Herzmuskelproben. Aus diesem Grund wird die Fettgehaltsbestimmung der Leberproben im folgenden Abschnitt nicht sonderlich erwähnt.

Das genau abgewogene Herzmuskel-Wassergemisch wurde zunächst mit 35 ml eines Chloroform-Methanol Gemisches (1:1) versetzt und anschliessend mit dem Ultra-Thurax 60 Sekunden lang gemischt. Die nun völlig homogenisierte Probe wurde für fünf Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert, wodurch sich dann unten im Glas die festen Bestandteile befanden. Das über den festen Bestandteilen sich in der Lösungsmittelphase befindliche Fett konnte gut in einen Messzylinder abgeschüttet werden. Diesem Vorgang wurde jede Probe drei Mal unterzogen, danach wurden die Gewebsreste, aus denen das Fett vollkommen extrahiert war, verworfen. Das so gesammelte Lösungsmittel-Fettgemisch wurde nun in einen Squibb Scheidetrichter gefüllt und mit 25 ml 0,9% Kochsalzlösung versetzt und sorg-

fältig durchgemischt, indem der Scheidetrichter für ungefähr 30 Sekunden in kreisenden Bewegungen hin und her geführt wurde. Nach einigen Minuten auf einer ruhigen Unterlage wurde die Trennung beider Phasen sichtbar. Oben befand sich die Methanol-Wasserschicht, unten die Chloroformschicht, in der sich das extrahierte Fett befand. Die untere Chloroformphase mit dem Fett liess sich problemlos aus dem Scheidetrichter in ein peinlich gesäubertes Abdampfschälchen füllen. Das gefüllte Schälchen kam für 12-16 Stunden in den Abdampfschacht, damit das Chloroform verdunsten konnte und das reine Fett übrig blieb. Danach kam das Abdampfschälchen mit dem Fett in einen Trockenschrank bei ungefähr 60 Grad, wo es für eine Stunde bis zur Gewichtskonstanz nachtrocknete. Nach dem Abkühlen wurde das Schälchen mit dem Fett gewogen, das Leergewicht des Schälchens subtrahiert und die Differenz ergab den Fettgehalt. Da die untersuchte Herzmuskelprobe zur Hälfte aus destilliertem Wasser bestand, muss die Formel zur Ermittlung des Fettgehaltes am feuchten Herzmuskel heissen:

Masse des extrahierten Fettes x 2

----- x 100 = Fettgehalt %

Einwaage an Herzmuskel/Wassergemisch

Dabei sind die Masse des extrahierten Fettes und die Einwaage an Herzmuskel/Wassergemisch in Gramm (g) gemessen.

Der Wassergehalt des Herzmuskels ist von Herz zu Herz verschieden, und so ist es sinnvoll, für jedes Herz den Fettgehalt in Prozent am Trockengewicht zu errechnen. Unter Kenntnis des genauen Wassergehaltes und ausgehend vom Fettgehalt im Schälchen lässt sich anhand folgender Formel der wirkliche Fettgehalt am Trockengewicht in Prozent ermitteln:

Fettgehalt im Schälchen (g) x 100

Trockengewicht der Probe nach Wasserentzug (g)

entspricht Fettgehalt im Trockengewicht %

4.4.3.1 VERFÄLSCHUNGSMÖGLICHKEITEN BEI DER FETTGEHALTSBESTIMMUNG.

Sowohl bei der Fettgehaltsbestimmung der Herzmuskelprobe als auch der Leber können sich praktisch in jedem Arbeitsgang Fehler einstellen. Daher ist grundsätzlich sauberes und sorgfältiges Arbeiten bei der Gewinnung und Aufbereitung der Proben Voraussetzung. Nachfolgend seien nun die beiden Hauptfehlerquellen erwähnt, die es bei der Bestimmung des wahren Fettgehaltes auf jeden Fall auszuschalten gilt.

Schon bei der Abpräparation des epikardialen Fettgewebes ganz zu Anfang muss sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass wirklich alles Fett vor dem Scheidegang entfernt wird, da durch am Rande überstehendes Fett ein viel zu hoher Fettgehalt gemessen wird.

Beim Nachtrocknen bis zur Gewichtskonstanz im Abdampfschälchen müssen die Zeiten und die Temperatur strikt eingehalten werden, da bei zu hohen Temperaturen die Gefahr besteht, dass das Fett verbrennt bzw. seine Struktur verändert, bei zu niedriger Temperatur bleibt Feuchtigkeit eingelagert und verfälscht das Ergebnis. Letztendlich bleibt zu diskutieren, ob mit der

Chloroform-Methanol-Methode der wahre Fettgehalt der Proben ermittelt werden kann.

H.P. Kaufmann deutet in seiner Arbeit an, dass mit oben genannter Methode das an Eiweiss gebundene intrazelluläre Fett nicht total ausgelöst werden könne, da dieses Fett nur mit Hilfe von Salzsäure aus dem Zellverband zu bringen sei (21).

Gleichzeitig räumt er jedoch ein, dass diese Fettmengen zu gering sind, um auf das Ergebnis einen entscheidenden Einfluss zu haben.

4.5 AUSWERTUNG:

Die 106 Herzmuskel- und Leberproben wurden alle der gleichen Wasser- und Fettgehaltsanalyse unterworfen. Der Fettgehalt der Herzmuskelprobe wurde stets auf das Trockengewicht bezogen, während beim Leberfettgehalt das Feuchtgewicht Verwendung fand.

Die Liegedauer post mortem wurde insoweit berücksichtigt, als 2,5 Tage nicht überschritten wurden.

Die Herzmuskel- und Leberproben wurden alle nach der Entnahme innerhalb der nächsten 24 Stunden verarbeitet, um evtl. Veränderungen an der Substanz oder Konsistenz auszuschliessen.

4.6 STATISTIK:

Die statistische Auswertung der Wassergehalts- und Fettanalysen wurde mit Hilfe der Abteilung für Informationsverarbeitung des Gerichtsmedizinischen Institutes der Uni München vorgenommen. Die einzelnen Ergebnisse und Teste sind bei der Auswertung vermerkt.

Es wurden immer als erstes der Mittelwert der Doppelproben und die Standardabweichung bestimmt (14, 18).

4.7 VERLÄSSLICHKEIT DER METHODEN

Bei der Auswertung sind ein biologischer Streubereich von der analytischen Fehlerbreite der Methode zu unterscheiden.

Um schwere analytische Fehler beim Untersuchungsgang zu vermeiden, wurden sowohl die Herzmuskelprobe, als auch die Leberprobe einer Doppelbestimmung unterworfen. Die Ergebnisse wurden miteinander verglichen und ein Mittelwert gebildet.

Für den Fettgehalt ergab sich eine höchste Abweichung bei den Herzproben von 14,3%, bei den Leberproben eine höchste Abweichung von 19,7%. Die minimale Abweichung bei den Herzproben belief sich auf 0,5%, bei den Leberproben auf 0,9%. Beim Wassergehalt lag die maximale Abweichung bei 13,2%, die minimale bei 0,6%.

5.0 ERGEBNISSE

5.1 WASSERGEHALTSBEFUNDE AM MYOKARD DES RECHTEN VENTRIKELS.

5.1.1 HINWEISE AUS DER LITERATUR UND DEFINITION DES NORMALKOLLEKTIVS.

Jansen hat 1961 eine Studie über den normalen Wassergehalt von Herzmuskelgewebe unternommen und dabei festgestellt, dass sich selbst unter Zimmertemperatur der Myocardwassergehalt innerhalb der nächsten 48 Stunden nach dem Tode nicht mehr ändert (17).

Bezugnehmend auf diese Studie wurden aus dem Gesamtkollektiv von 106 Rechtsherzen zur Wasserbestimmung solche ausgewählt, die sich nach bisherigen Studien (siehe Jansen) als sogenanntes Normalkollektiv definieren lassen. Dabei handelt es sich in dieser Arbeit um 71 Herzmuskelproben von Männern und Frauen im Alter von 14 bis 87 Jahren, die durch Suizid, Unfall, plötzlicher Tod usw. ums Leben kamen. Ausgenommen waren Personen, die lange vor ihrem Tode im Krankenhaus infundiert wurden oder solche, die durch Ertrinken ums Leben kamen.

Letztere Fälle wurden ebenfalls auf den Myocardwassergehalt untersucht und gesondert graphisch dargestellt.

5.1.2 MYOCARDWASSERGEHALT BEI DEFINIERTEM NORMALKOLLEKTIV.

Zuerst wurde der Wassergehalt des oben definierten Normalkollektivs in Anlehnung an Jansen und nach der Methode von Widmark bestimmt (17, 52).

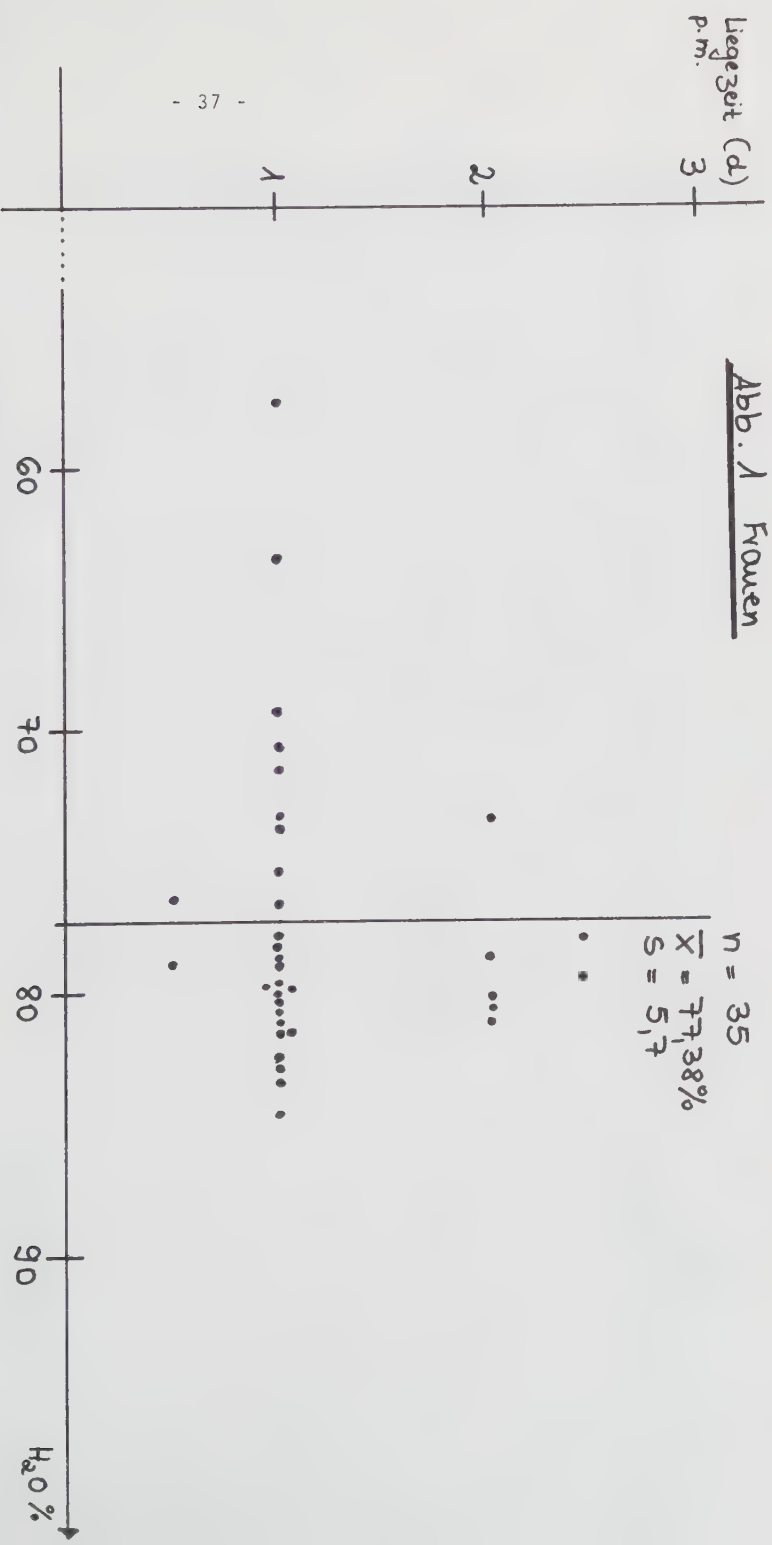
Dabei kamen 35 Frauen und 36 Männer zur Auswertung. Männer- und Frauenherzen wurden getrennt ausgewertet und in Abbildung 1 (Frauen) sowie Abbildung 2 (Männer) graphisch dargestellt.

Bei den Frauen liess sich ein mittlerer Wassergehalt im Myocard des rechten Ventrikels von 77,38% bei einer Standardabweichung von 5,7% bestimmen.

Bei den Männerherzen lag der durchschnittliche Wassergehalt bei 78,95% bei einer Standardabweichung von 6,0%.

Zwischen dem Wassergehalt der Männer- und Frauenherzen besteht bei einem Normalkollektiv kein signifikanter Unterschied.

Abb. 1 Frauen



liegezeit (d)
p.m.

3

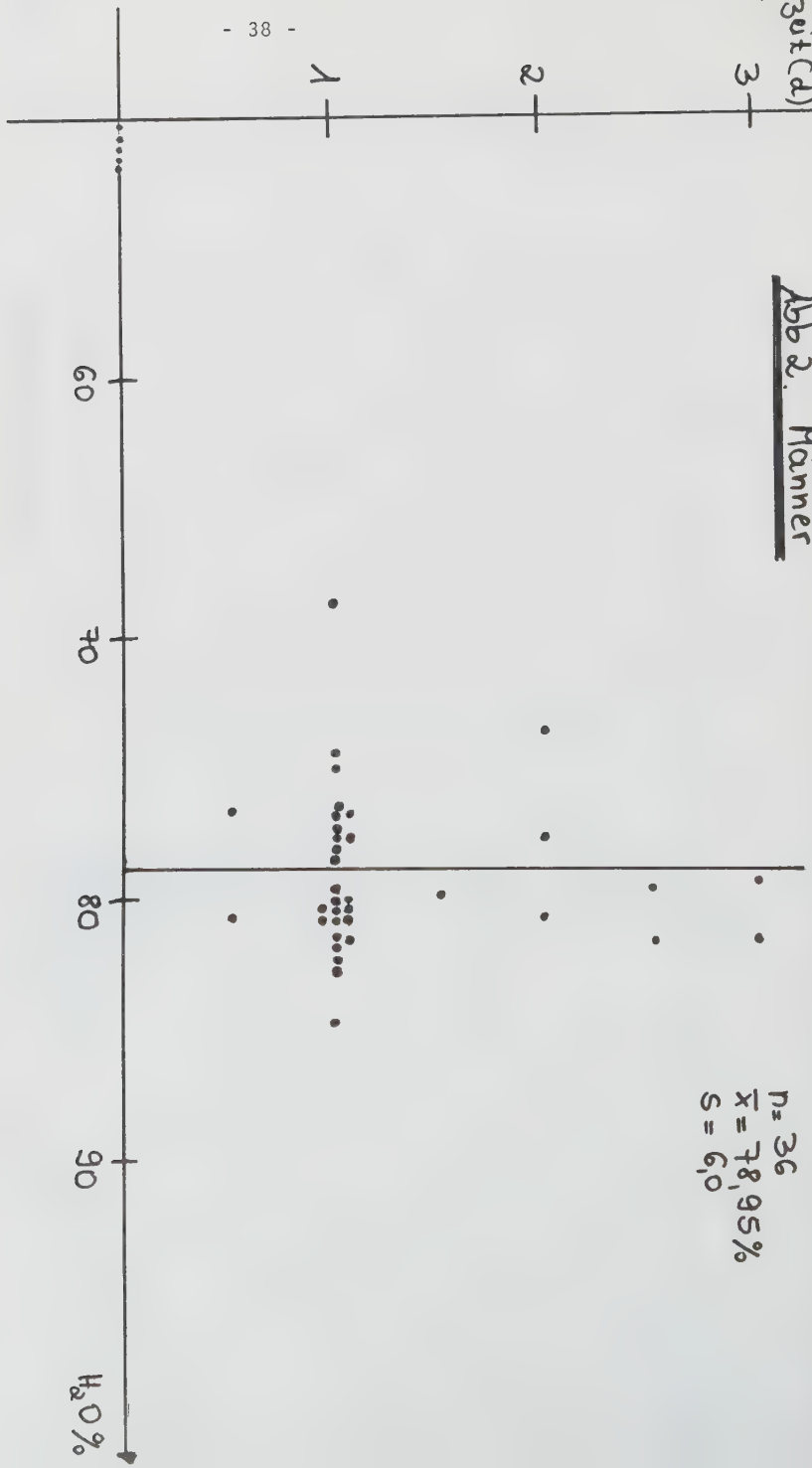
2

1

- 38 -

Abb 2. Männer

$n = 36$
 $\bar{x} = 78,95\%$
 $s = 6,0$



5.1.3 MYOCARDWASSERGEHALT DES RECHTEN VENTRIKELS BEI NACH LÄNGEREM KRANKENHAUSAUFENTHALT VERSTORBENER MÄNNER UND FRAUEN.

Zur Auswertung kamen hierbei 27 Männer und 8 Frauen, die mindestens 48 Stunden im Krankenhaus waren und während dieser Zeit ständig infundiert wurden.

Der kürzeste Krankenhausaufenthalt belief sich auf zwei Tage, der längste auf 77 Tage.

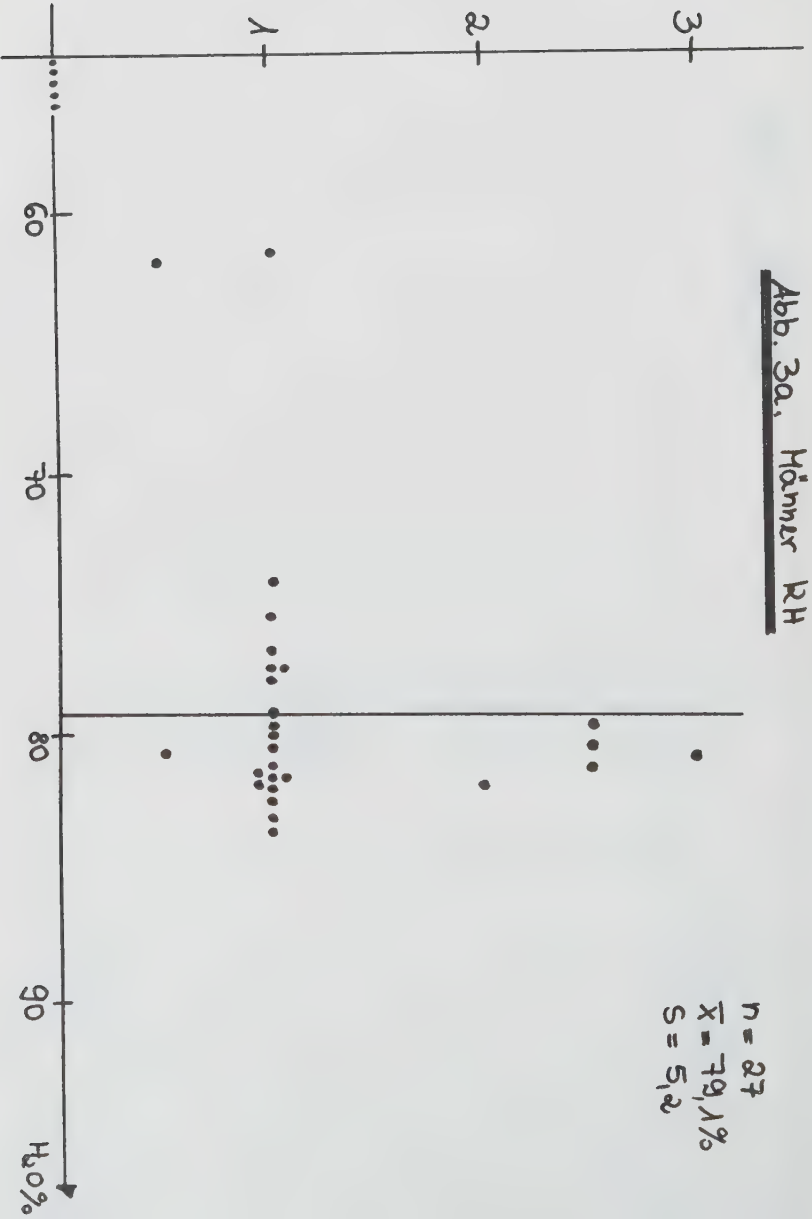
Es sollte untersucht werden, ob bei diesem Kollektiv der Myocardwassergehalt des rechten Ventrikels höher ist als beim Normalkollektiv. Makroskopisch imponierte bei der Präparation des Ventrikels bei im Krankenhaus Verstorbenen ein gräulich, schwammig aussehender Herzmuskel. Dieses Aussehen wäre eventuell mit einem höheren Wassergehalt vereinbar.

Es wurde der Myocardwassergehalt wiederum graphisch dargestellt, getrennt nach Geschlechtern.

(Abbildung 3a Männer, 3b Frauen).

liegezeit (d)
p.m.

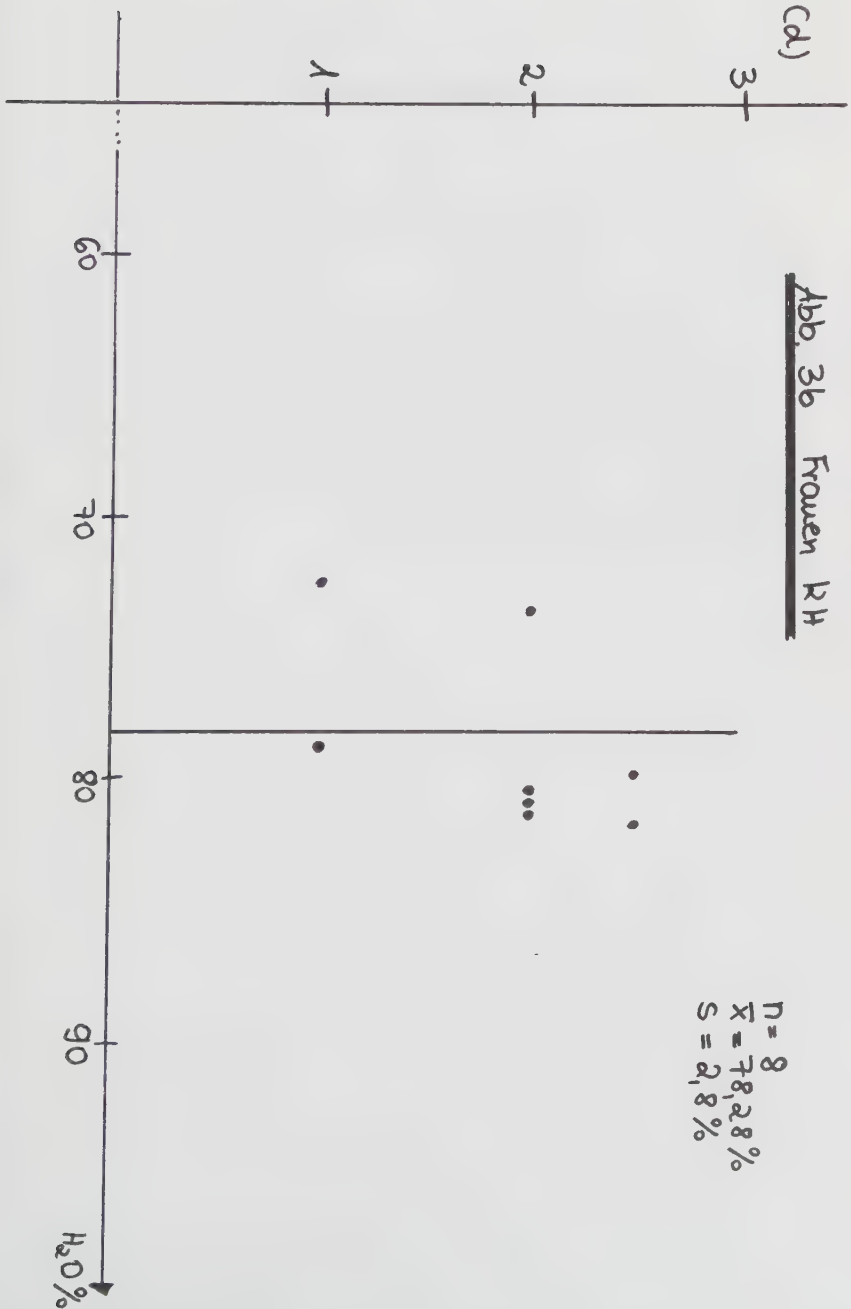
Abb. 3a, Männer RH

$$\begin{aligned} n &= 27 \\ \bar{x} &= 79.1\% \\ s &= 5.2 \end{aligned}$$


Liegezeit (d.)
p.m.

- 40 a -

Abb. 3b Frauen RH



$$n = 9$$

$$\bar{x} = 78,28\%$$

$$s = 2,8\%$$

5.1.3.1 AUSWERTUNG DES MYOCARDWASSERGEHALTES
BEI IM KRANKENHAUS VERSTORBENER.

Bei den Männerherzen ergab sich ein durchschnittlicher Wassergehalt von 79,1% bei einer Standardabweichung von 5,2%.

Bei den Frauen lag der durchschnittliche Wassergehalt bei 78,28% bei einer Streuung von 2,8%.

Der Wassergehalt des Myocards im Krankenhaus Verstorbenen, die noch bis kurz vor ihrem Tod infundiert wurden, unterscheidet sich unwesentlich von dem des Normalkollektivs.

5.1.4 MYOCARDWASSERGEHALT BEIM TOD DURCH ERTRINKEN.

Zur Auswertung kamen lediglich fünf Fälle.

Der Wassergehalt des rechten Ventrikels bei Tod durch Ertrinken weist einen mittleren Wert von 77,4% bei einer Streuung von 2,2% auf.

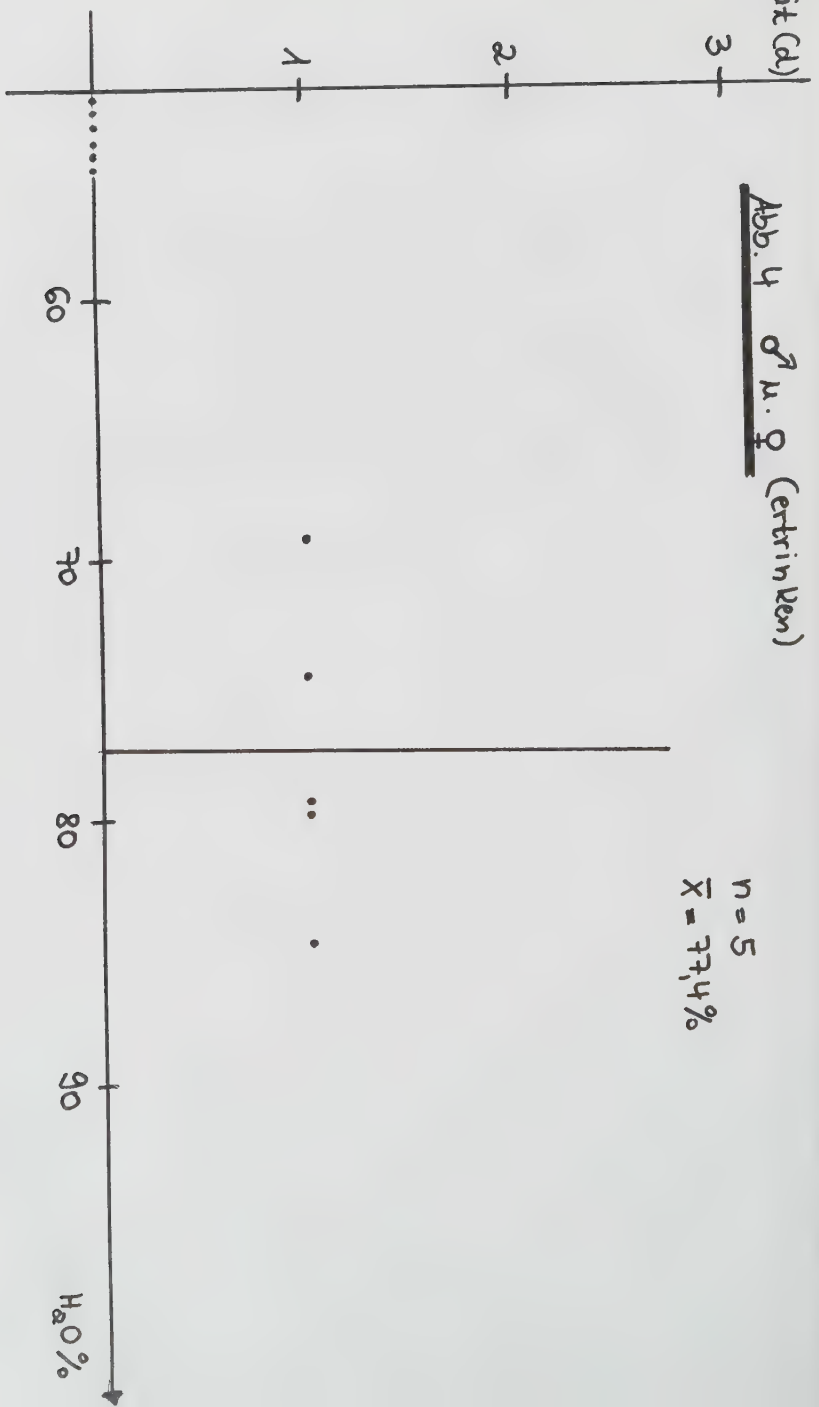
Er unterscheidet sich damit nicht signifikant vom Wassergehalt des Normalkollektivs.

In Abbildung 4 sind die Fälle graphisch dargestellt.

liegezeit (d)
p.m.

Abb. 4 σ^2 u. σ (Certinben)

$n = 5$
 $\bar{x} = 77,4\%$



5.2 VORSTELLUNG DES ZUR AUSWERTUNG GELANGTEN UNTERSUCHUNGSGUTES.

Es wurden insgesamt 106 Rechtsherzen, davon 63 Männer und 43 Frauen untersucht. Bei 16 Frauen und 13 Männern war eine kontinuierliche Tabletteneinnahme von über 3 Jahren bekannt. Bei 8 Männern und 8 Frauen war eine Tabletten-einnahme von bis zu 3 Jahren bekannt. In 40 Fällen handelt es sich um eine Einnahme von Barbituraten, teils kombiniert mit der Einnahme von Psychopharmaka und Analgetika. Bei 3 Frauen war ein Alkoholgenuss neben einer ständigen Tabletteneinnahme bekannt. Durch Selbstmord kamen 23 der 45 Tabletteneinnehmer zu Tode, 11 hiervon wiederum durch Tabletten. Bei dem übrigen Untersuchungsgut lag 12 Mal Selbsttötung vor, 2 mal mit Tabletten, 3 mal mit CO, 4 mal mit E 605 und 1 mal mit Blausäure. Die übrigen starben entweder im Krankenhaus oder infolge eines Herzkreislaufversagens einen plötzlichen Tod. In Tabelle 1 ist das gesamte Untersuchungsgut noch einmal übersichtlich dargestellt.

T A B E L L E 1

	GESAMT KRANKEN- HAUS	SONSTIGE KRA NKE	TABLETTEN- EINNAHME	3 JAHRE	3 JAHRE	TABLETTE + ALKOHOL
	106	32	29	45		
MÄNNER	63	24	17	21	8	13
FRAUEN	43	8	12	24	8	16 3
SUIZID		12	12	23		
MITTL.	19,3	19,3		15,8	24,5	
FETT- GEHALT	+/-10,7	+/-10,7		+/- 3,9	+/- 8,8	

5.3 FETTGEHALTSBEFUNDE AM MYOCARD DES
RECHTEN VENTRIKELS BEI ANAMNESTISCH
GESICHERTEM TABLETTENABUSUS OHNE
BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTES.

Bei der nachfolgenden Untersuchung wurden nur solche Herzen von Personen verwendet, bei denen ein Tablettenabusus bekannt war. Meist handelte es sich um die übertriebene Einnahme von Barbituraten und ähnlich wirkenden Pharmaka.

Der Tablettenabusus musste mindestens 1,5 Jahre bekannt sein. Beim grössten Teil der analysierten Herzen liess sich ein Tablettenabusus von drei und mehr Jahren verfolgen.

Bei der Untersuchung kristallisierten sich zwei Hauptgruppen heraus, die sich darin unterschieden, dass bei Gruppe A ein Medikamentenabusus von 1-3 Jahren, bei der Gruppe B ein solcher von 3 und mehr Jahren bekannt war. Eine dritte Gruppe (C) bildeten die 61 sogenannten Allgemeinfälle (siehe Tabelle 1). Aus einer vorausgegangenen Untersuchung an 60 normalen gesunden Rechtsherzen wurden die Fettgehalte der Rechtsherzen entnommen und den drei oben vorgestellten Gruppen angegliedert (Gruppe D) (2).

Die mittleren Fettgehalte der vier Gruppen verteilen sich wie folgt:

Gruppe	A	B	C	D

Tablettenabusus	++	+++	0	0

Fallzahl (n)	16	29	61	60

durchschnittlicher Fettgehalt x (%)	15,8	24,5	19,3	11,3

Streuung	3,9	8,8	10,7	2,5

(Graphisch dargestellt in Abbildung 5)

Bei den 60 gesunden Rechtsherzen betrug der mittlere Fettgehalt 11,3% mit einer Streuung von 2,5%. Bei den sogenannten 61 Allgemeinfällen liess sich ein mittlerer Fettgehalt von 19,3% bei 10,7% Streuung feststellen. Die Personen mit einer Tabletteneinnahme bis zu 3 Jahren hatten Fettgehalte von 15,8% bei 3,9% Streuung, während die Personen mit einer Tabletteneinnahme von mehr als drei Jahren den höchsten Fettgehalt aufwiesen mit 24,5% und einer Streuung von 8,8%. Beurteilt man die ermittelten Werte und vergleicht sie miteinander, so ist das Ausmass der Rechtsherzverfettung in allen drei Gruppen gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht.

Höchst signifikant ist der Unterschied bei den Personen mit anamnestisch chronischer Tabletten-einnahme. Bei dem statistischen Vergleich der Mittelwerte stellt sich heraus, dass sich die beiden Werte auf dem Signifikanzniveau von 99,92% unterscheiden.

Auf Grund dieser Tatsache kann angenommen werden, dass, unabhängig vom Geschlecht, eine chronische Tabletteneinnahme von mehr als drei Jahren mit einem signifikant höherem Rechtsherzfettgehalt einhergeht. Da es sich bei den eingenommenen Tabletten überwiegend um Barbiturate und ihre Abkömmlinge handelt, kann der Effekt diesem Medikament zugeschrieben werden.

(++ = Tablettenabusus bis zu 3 Jahren)

(+++ = Tablettenabusus über 3 Jahre)

Fett %
T₆

Abb. 5

Gruppe A
T₁ bis 3 Jm.

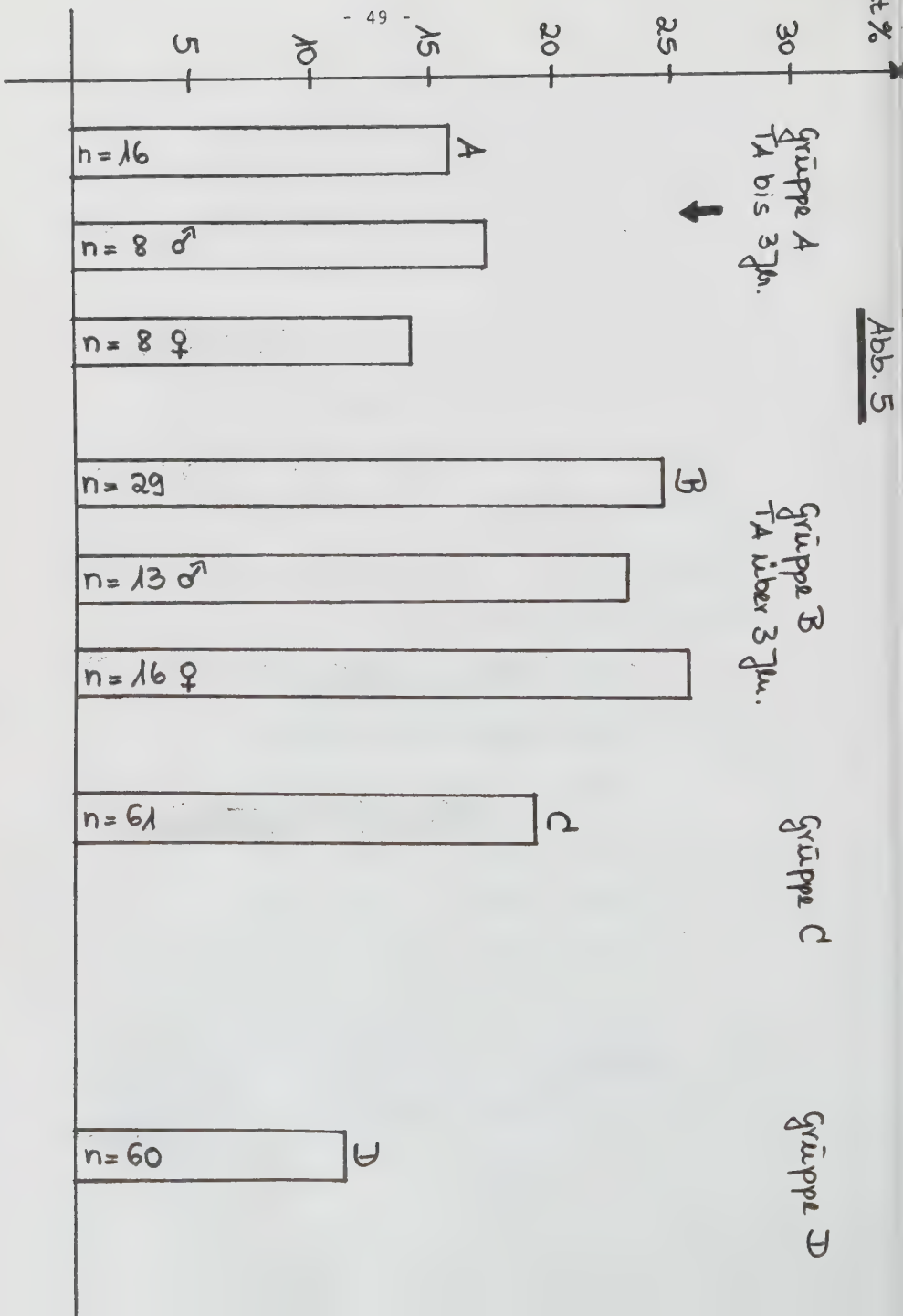


Gruppe B
T₁ über 3 Jm.

Gruppe C

Gruppe D

- 49 -



5.3.1 UNTERSUCHUNG ÜBER RECHTSHERZVERFETTUNG
 BEI MEDIKAMENTENABUSUS UNTER BERÜCK-
 SICHTIGUNG DES GESCHLECHTES.

Es stellt sich die Frage, ob sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Fettgehalt des rechten Ventrikels bei Männern und Frauen mit gesichertem Tablettenabusus herausstellen lässt. Aus diesem Grund wurden die Gruppen mit Medikamentenabusus bis zu drei Jahren und über drei Jahre nach den Geschlechtern aufgeteilt und ebenfalls auf Abbildung 5 dargestellt.

ERGEBNIS:

Gruppe	A		B	
Tablettenabusus	++		+++	
Fallzahl (n)	8 M / 8 F		13 M / 16 F	
durchschnittlicher Fettgehalt x %	17,2	14,1	23,0	25,6
Streuung	4,5	2,5	9,8	8,1

Ein deutlicher Unterschied zwischen dem Fettgehalt des rechten Ventrikels bei Männern und Frauen lässt sich nicht feststellen.

Erwähnenswert ist lediglich, dass bei einem Tablettenabusus bis zu drei Jahren der Fettgehalt bei den Herzen der Männer höher liegt, während die Frauenherzen einen höheren Fettgehalt bei Abusus über drei Jahren haben.

5.3.2 KORRELATION ZWISCHEN TABLETTENABUSUS, LIPOMATOSIS CORDIS DEXTER UND ALTER.

Vergleicht man die bei makroskopisch unauffälligen Rechtsherzen gefundenen Werte mit denen bei chronischen Tablettenabusus, sowohl nach Altersgruppen als auch nach Geschlechtern, so ergibt sich folgendes Bild:

Männer		Alter	Frauen	
Normal-kollektiv	Tabletten-einnahme		Normal-kollektiv	Tabletten-einnahme
8,9 %	13,3 %	-20	- %	- %
10,6	12,7	20-30	8,9	17,1
11,5	14,8	31-40	9,7	20,2
12,5	23,2	41-50	13,6	21,7
13,0	15,3	51-60	12,0	28,3
14,7	17,9	61-70	(25,4)	23,0
12,7	26,1	71-80	11,5	21,6
14,8	19,5	81-90	11,5	30,1

Abbildung 6 und 7 stellen die Situation bildlich dar. Hierdurch wird deutlich, dass bei Medikamenteneinnahme der Verfettungsgrad innerhalb der Altersgruppen weit über denen des Normalkollektivs liegt. Eine Ausnahme bildet der Wert in der Altersgruppe 60-70 Jahre des Normalkollektivs. Dieser Wert ist jedoch nicht als repräsentativ anzusehen, da es sich hier um eine CO-Vergiftung handelt und eine toxische Herzverfettung vorliegen kann (dystopie Verfettung).

Beim Vergleich der Geschlechter zeigt sich, dass bei den Frauen höhere Fettwerte gemessen werden als bei den Männern.

Verglichen mit den Frauen haben die Männer die höchsten Fettwerte zehn Jahre früher, allerdings bleiben die Höchstwerte immer deutlich unter denen der Frauen.

Abbildung 7 verdeutlicht noch einmal, dass die höheren Fettwerte bei Tablettenabusus zu finden sind.

Fett %

TG

♀
♂

Abb. 8

53

10-20

21-30

31-40

41-50

51-60

61-70

71-80

81-90

91-100

TA = Tabfettenabwäs
NK = Normalfettaktiv

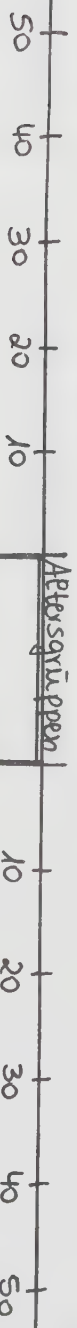


Altersgruppen

Fett% TG

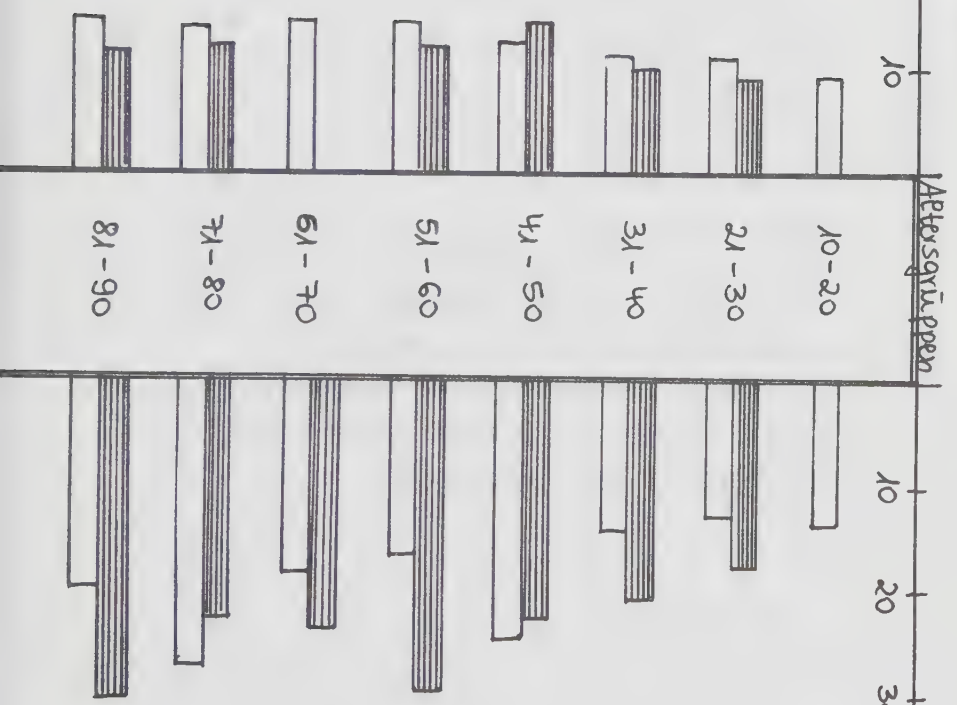
Abb. 7

Fett% TG



- 54 -

Normalkollektiv



Tabaketenabusus



5.3.3 EINFLUSS DER DAUER DES TABLETTENABUSUS
AUF DIE ENTWICKLUNG EINER LIPOMATOSIS
CORDIS DEXTER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
DES GESCHLECHTES.

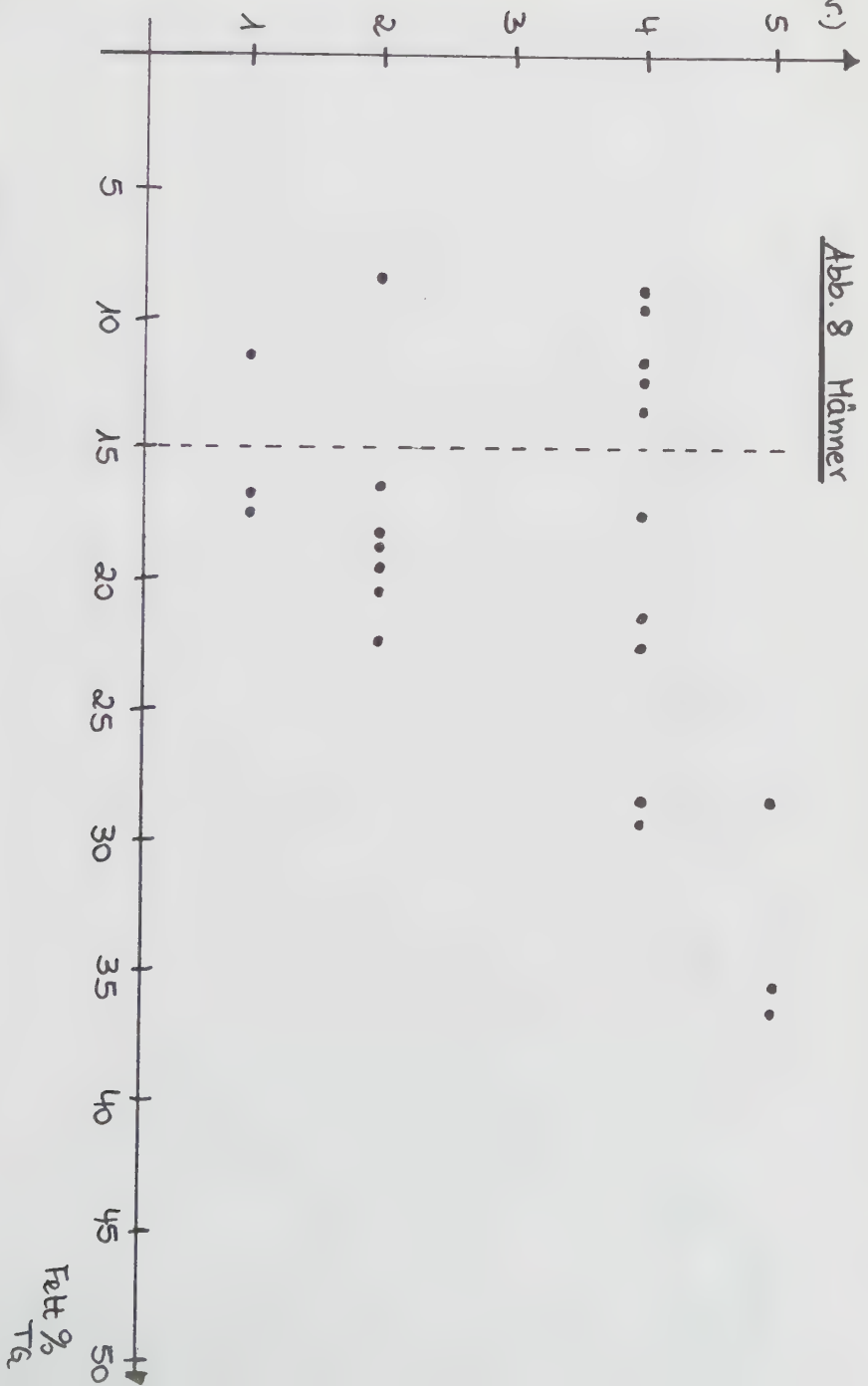
Die Abbildungen 8 und 9 sollen noch einmal verdeutlichen, dass der Zeitfaktor bei der Entwicklung einer Lipomatosis cordis eine grosse Rolle spielt. Es wurden Dauer des Tablettenabusus gegen die Fettgehalte der untersuchten rechten Ventrikel aufgetragen.

Sowohl für Männer (Abb. 8), als auch für Frauen (Abb. 9) lässt sich folgende Aussage formulieren. Die Fettwerte bei Medikamentenabusus bis zu drei Jahren befinden sich noch im oberen Normbereich (15%), während alle Werte deutlich im Bereich des Pathologischen liegen, wenn der Missbrauch mindestens fünf Jahre besteht.

Zeit (Min.)

Abb. 8 Männer

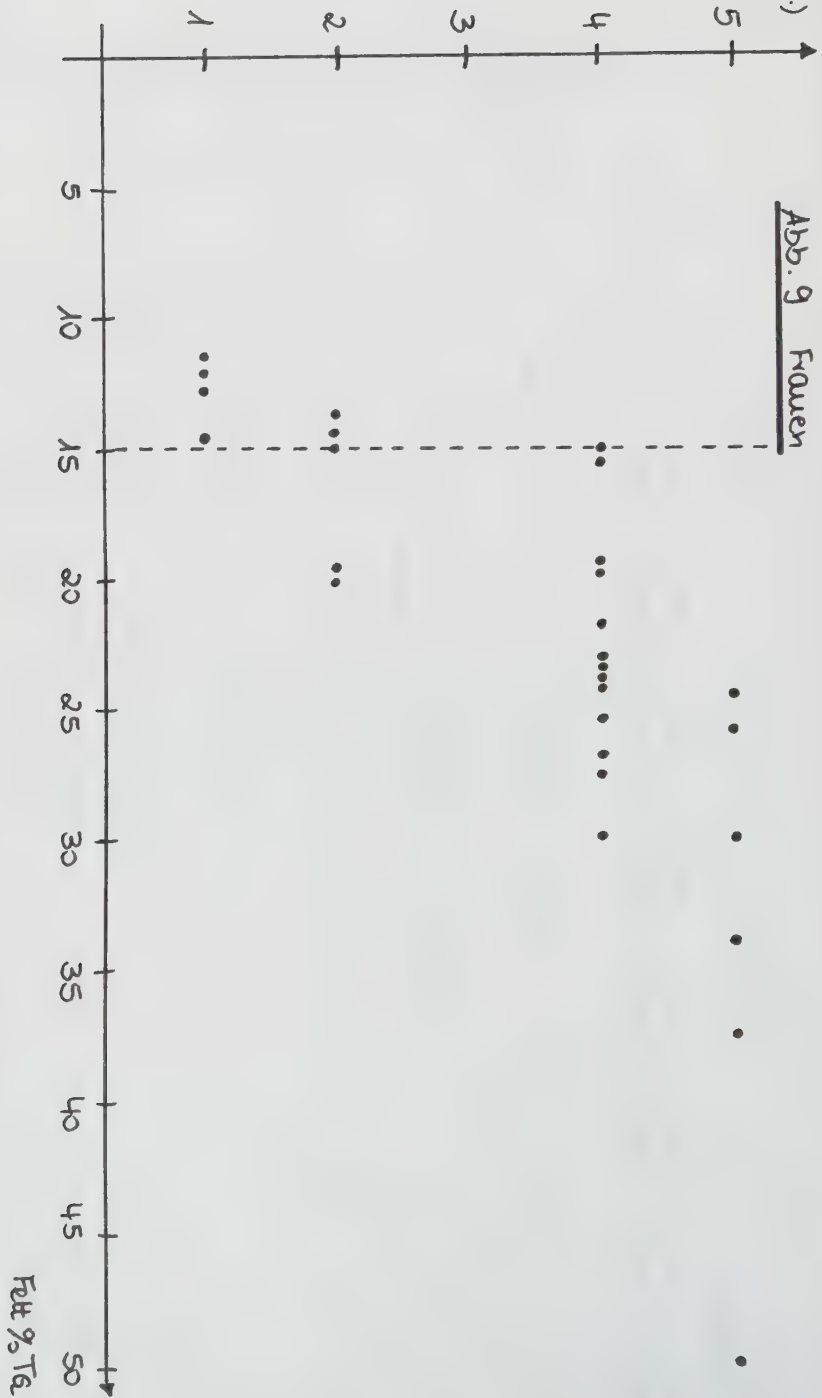
- 56 -



Zeit (T_k)

- 57 -

Abb. 9 Frauen



5.3.4 LIPOMATOSIS CORDIS DEXTER IM ZUSAMMEN-
HANG MIT DER DAUEREINNAHME VON ANTI-
DEPRESSIVA UND/ODER NEUROLEPTIKA.

5.3.4.1 UNTERSUCHUNG DER WEIBLICHEN HERZEN
MIT DAUEREINNAHME VON NEUROLEPTIKA
UND/ODER ANTIDEPRESSIVA.

Bei der Untersuchung der Rechtsherzen fiel auf, dass bei der Dauereinnahme von Neuroleptika und Antidepressiva der Rechtsherzfettgehalt besonders hoch zu sein schien.

Daraufhin wurden die Herzen der Personen, die hauptsächlich Antidepressiva und/oder Neuroleptika über längere Zeit eingenommen hatten, gesondert untersucht.

Zur Auswertung kamen drei weibliche Herzen, die 2-3 Jahre Antidepressiva eingenommen hatten, sieben weibliche Herzen mit einer bekannten Einnahme von mehr als drei Jahren. Weiterhin drei Herzen von Personen, die bis zu drei Jahren Neuroleptika genommen hatten und noch einmal vier Herzen von weiblichen Personen, deren Neuroleptikaeinnahme länger als drei Jahre ging. Dabei stellte sich heraus, dass bei einer Neuroleptikaeinnahme bis zu drei Jahren der mittlere Fettgehalt 15,6%, bei einer Anti-

depressivaeinnahme bis zu drei Jahren der mittlere Fettgehalt 13,4% betrug, während der Fettgehalt bei einer Einnahme der beiden Medikamente über drei Jahre enorm höher gemessen wurde, nämlich bei den Neuroleptika mit 26,63% und bei den Antidepressiva mit 30,85%. Alle einzelnen Fettwerte lagen bei einer Neuroleptika- bzw. Antidepressivadauereinnahme weit über der Norm. Da auch alle ausgewerteten Personen mehr oder weniger regelmässig Barbiturate zu sich genommen hatten, lässt sich hierbei nicht genau klären, welcher Medikamentengruppe die Entwicklung der Verfettung zuzuschreiben ist.

Es hat jedoch den Anschein, dass bei der Kombination von Neuroleptika und/oder Antidepressiva mit Barbituraten die Bedingung für eine Entstehung einer Lipomatosis optimal sind.

Beim Vergleich der anamnestischen Daten fiel auf, dass der höchste Fettgehalt am rechten Herzen mit 49,1% bei einer 52 Jahre alten Frau mit 45,5% Übergewicht, Medikamentenabusus über drei Jahre (Antidepressiva, Neuroleptika, Barbiturate) und einer hochgradigen Leberverfettung von 34,1% gemessen wurde.

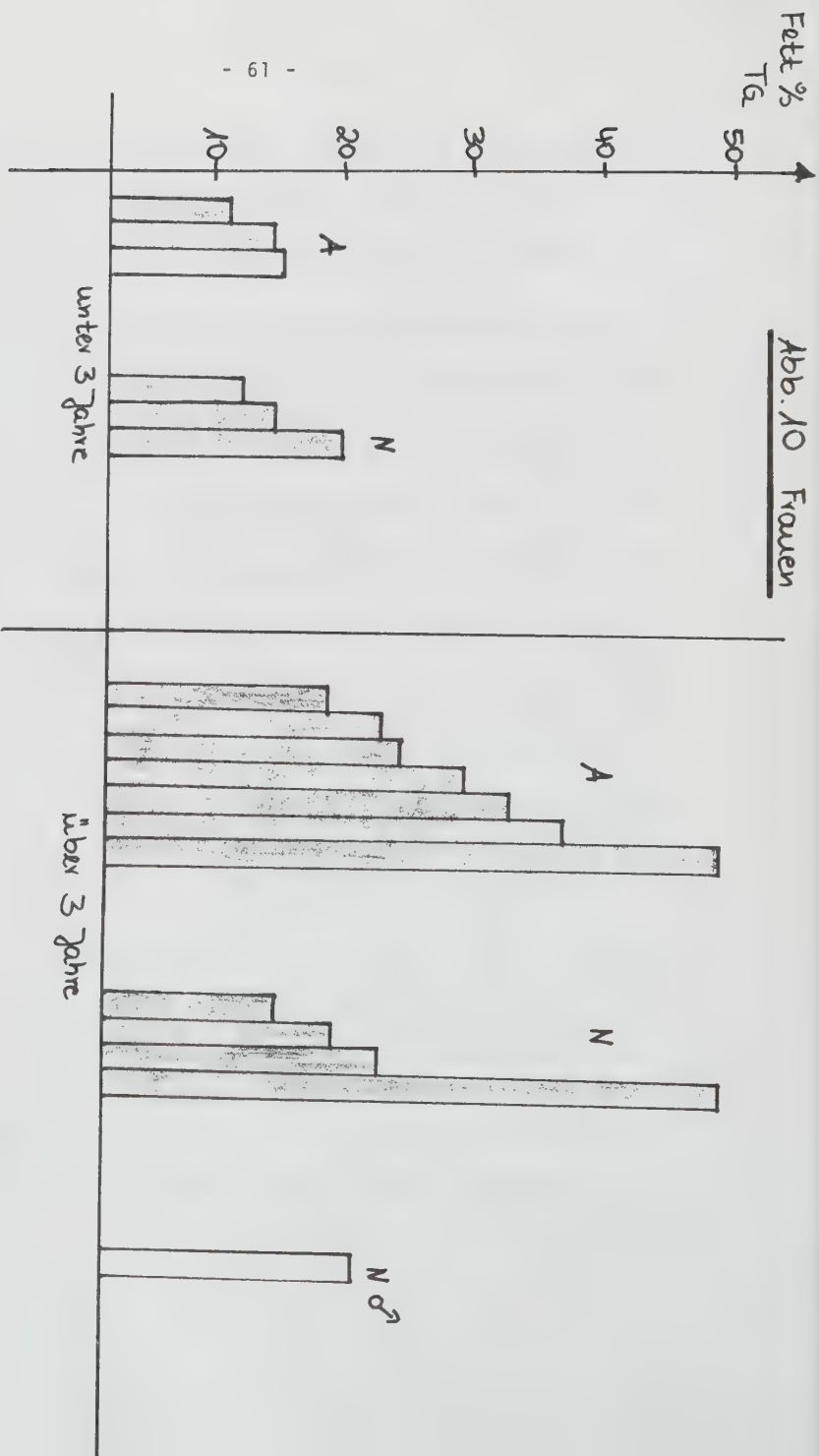
Abbildung 10 verdeutlicht oben erwähnte Aussagen.

5.3.4.2 UNTERSUCHUNG DER MÄNNLICHEN HERZEN
MIT DAUEREINNAHME VON NEUROLEPTIKA
UND/ODER ANTIDEPRESSIVA.

Bei den männlichen Herzen kam leider nur ein rechtes Herz zur Auswertung, bei dem eine Dauereinnahme von Neuroleptika über drei Jahre bekannt war. Es handelte sich um eine Person mit 10,7% Übergewicht, einer Leberverfettung von 20,1% und einem Rechtsherzfettgehalt von 21,3%. Auch hier lag der Rechtsherzfettgehalt weit über dem Normalwert. Da es sich allerdings nur um einen einzelnen Fall handelt, lässt sich keine weitere Aussage machen.

Der Fettwert von 21,3% ist ebenfalls auf Abbildung 10 graphisch dargestellt.

Abb. 10 Frauen



A = Antidepressiva
N = Neuroleptika

5.3.5 UNTERSUCHUNG DES FETTGEHALTES DES RECHTEN HERZENS BEI PERSONEN, DIE DURCH AKUTE VERGIFTUNGEN ZU TODE KAMEN.

Hier kamen Herzen zur Auswertung von Personen,
die sich durch Selbsttötung mit Tabletten
(Barbiturate, Analgetika), Blausäure, E 605
oder durch eine CO-Vergiftung ums Leben brachten.

5.3.5.1 AUSWERTUNG DER FRAUENHERZEN BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN.

Untersucht wurden 12 akute Vergiftungen, davon
zehn durch Tabletten, eine durch CO-Vergiftung
und eine durch Blausäure.

Der mittlere Fettgehalt der Frauenherzen betrug
-/x 18,97% und liegt damit über dem normalen Fett-
gehalt. Eine makroskopisch erkennbare Lipoma-
osis konnte nur bei vier der zwölf Fälle fest-
gestellt werden, und zwar bei den Personen, die
schon vor der Vergiftung Tablettenabusus über
drei Jahre betrieben hatten. Sie wiesen mit Ab-
stand die höchsten Fettwerte auf. Von den
übrigen acht Fällen hatten drei Herzen einen
normalen Fettgehalt, drei Herzen waren grenz-
wertig und zwei Herzen zeigten einen erhöhten Fett-
gehalt, ohne dass makroskopisch eine Lipomatosis
festgestellt worden war.

5.3.5.2 AUSWERTUNG DER MÄNNERHERZEN BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN

Es wurden hier zehn Fälle untersucht, wovon vier durch E 605, drei durch CO-Vergiftung und drei durch Tabletten starben.

Der mittlere Fettgehalt der Männerherzen betrug 19,5% und liegt auch deutlich über dem Normalwert.

Eine makroskopisch erkennbare Lipomatosis cordis dexter wurde hier in zwei Fällen erkannt, wiederum bei Personen, die neben der akuten Vergiftung eine chronische Tabletteneinnahme von drei Jahren und mehr aus der Anamnese erkennen liessen. Ein Herz war hochgradig (32,2%) und ein Herz war mittelgradig (17,8%) verfettet, ohne dass makroskopisch eine Lipomatosis zu diagnostizieren gewesen wäre. Diese Personen boten aus den anamnestischen Daten lediglich ein starkes Untergewicht als Besonderheit.

Drei der ausgewerteten Herzen waren hochgradig verfettet ohne makroskopisch erkennbare Lipomatosis und ohne irgendwelche anamnestischen Besonderheiten, was wiederum hier für eine giftinduzierte dystrophe Verfettung spricht. Weiterhin waren ein Herz grenzwertig, zwei Herzen waren trotz akuter Vergiftung normal in ihrem Fettgehalt.

Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um eine durch die Tablettenintoxikation hervorgerufene dystrophe Verfettung.

5.3.5.3 UNTERSUCHUNG ÜBER FETTWERTE DER LEBER BEI AKUTEN VERGIFTUNGEN.

Betrachtet man bei den akuten Vergiftungen im Frauenkollektiv die Fettwerte der Leber, so sind diese mit einem -/x von 15,0% deutlich erhöht. Auch bei den Männerherzen lässt sich bei akuten Vergiftungen ein erhöhter Leberfettgehalt bestimmen, der allerdings mit einem -/x von 13,69% etwas unter dem der Frauenlebern liegt.

5.3.6 KORRELATION ZWISCHEN MAKROSKOPISCH
ERKENNBARER LIPOMATOSIS CORDIS DEXTER,
RECHTSHERZFETTGEHALT UND DEM SOGENANNTEN
"PLÖTZLICHEN TOD".

Bei der Sektion war aufgefallen, dass viele Leichen obduziert wurden, die ohne vorher erkennbaren Grund, praktisch aus voller Gesundheit gestorben waren. Es sollte herausgefunden werden, inwieweit eine Lipomatosis cordis dexter für den Tod aus "voller Gesundheit" verantwortlich zu machen war. Es kam jeder unerwartete "plötzliche Tod" zur Auswertung, die wiederum getrennt nach Geschlechtern erfolgte.

5.3.6.1 UNTERSUCHUNG DER KORRELATION ZWISCHEN
"PLÖTZLICHEM TOD" UND EINER MAKROSKOPISCH
ERKENNBAREN LIPOMATOSIS CORDIS
BEI FRAUENHERZEN.

Es wurden 11 Fälle ausgewertet, von denen bei den Frauen fünf (= 45%) an Herzversagen starben. Der mittlere Fettgehalt der 11 ausgewerteten Herzen betrug 21,89%, der mittlere Fettgehalt der Herzen direkt an Herzversagen Verstorbenen lag mit 27,44% beträchtlich darüber. Drei der fünf an Herzversagen Verstorbenen wiesen makroskopisch

eine hochgradige Lipomatosis cordis dexter auf, die für den plötzlichen Tod der entsprechenden Personen verantwortlich war. Die Fettwerte lagen zwischen 22,9% und 29,7%. Diese Werte decken sich mit einer früheren Untersuchung, bei der ein Fettgehalt von 40,8% mit einer grossen Streuung von 23,5% todesursächlich sein könnte. Nebenbei kann noch erwähnt werden, dass alle 11 ausgewerteten Personen chronische Tabletten-einnehmer waren.

5.3.6.2 UNTERSUCHUNG DER KORRELATION ZWISCHEN "PLÖTZLICHEN TOD" UND EINER MAKROSKOPISCH ERKENNBAREN LIPOMATOSIS CORDIS BEI MÄNNERHERZEN.

Bei den Männern kamen 17 ausgewertete Fälle durch "plötzlichen Tod" ums Leben. Davon waren 13 Personen (= 76,8%) an Herzversagen verstorben, wovon wiederum fünf mal eine deutliche makroskopisch verifizierbare Fetteinwachsung in den Herzmuskel beobachtet wurde. Bei einer männlichen Person war ein Fettgehalt von 26,3% ursächlich für den "plötzlichen Tod", bei den 12 anderen ausgewerteten Herzen war ein Herzinfarkt direkt für den Tod verantwortlich. Der mittlere Fettgehalt aller ausgewerteten Männer betrug $\bar{x}$ 18,5%.

5.3.7 UNTERSUCHUNG ÜBER EINEN ERHÖHTEN RECHTSHERZFETTGEHALT UND EINEM AUFENTHALT IM KRANKENHAUS.

Es sollte untersucht werden, ob ein längerer Aufenthalt im Krankenhaus mit parenteraler Ernährung und/oder Beatmung einen Einfluss auf die Entwicklung einer Rechtsherzverfettung hat.

5.3.7.1 KORRELATION ZWISCHEN RECHTSHERZVERFETTUNG UND KRANKENHAUSAUFENTHALT BEI FRAUEN.

Für die Auswertung brauchbar waren lediglich acht Fälle, die zwischen drei und 71 Tagen im Krankenhaus verweilten. Der gemessene mittlere Fettgehalt betrug 25,56% und war somit deutlich erhöht. Alle Frauenherzen hatten eine makroskopisch erkennbare Lipomatosis cordis dexter, die bei der Fettanalyse hinterher bestätigt wurde. Bei drei der acht Fälle war ein Tablettenabusus bekannt. Bei den beiden Herzen mit dem höchsten Fettgehalt (28,5% und 37,7%) handelte es sich um Personen, die 56 und 71 Tage im Krankenhaus waren und während des Aufenthaltes beatmet und parenteral ernährt wurden.

Bei der begrenzten Zahl der Fälle lässt sich allerdings kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Krankenhausaufenthalt, Beatmung, parenteraler Ernährung und Lipomatosis cordis feststellen.

5.3.7.2 KORRELATION ZWISCHEN RECHTSHERZVERFETTUNG UND KRANKENHAUSAUFENTHALT BEI MÄNNERN.

Hier kamen 24 Fälle zur Beobachtung. Neun der 24 Personenherzen (= 37,5%) zeigten eine hinterher in der Fettgehaltsanalyse bestätigte makroskopisch zu verifizierende Lipomatosis. Von den neun Herzen waren wiederum bei vier Fällen ein früherer Tablettenabusus bekannt.

Ansonsten lässt sich bei den Männerherzen keinerlei verbindliche Aussage über eine eventuelle Verbindung zwischen einer Entwicklung einer Rechtsherzverfettung und einem Aufenthalt im Krankenhaus mit der entsprechenden Medikation machen.

5.3.8 BEDEUTUNG DER GEMEINSAMEN EINNAHME VON TABLETTEN UND ALKOHOL.

Alle Fälle, bei denen aus der Anamnese ein Tablettenabusus und ein Alkoholabusus bekannt war, wurden von vorneherein nicht mit ausgewertet. Zur Absicherung wurde die BAK bestimmt. Eine deutliche Alkoholisierung fand sich zum Zeitpunkt des Todes nur in einem Fall. Alle übrigen Personen wiesen zum Zeitpunkt ihres Todes keinerlei Alkoholisierung auf.

5.3.9 VERIFIZIERUNG DER CHRONISCHEN TABLETTEN- EINNAHME AUF HISTOLOGISCHEM BZW. CHEMISCHEN WEG.

Blut und Urin wurden auf das Vorhandensein von Barbituraten und Phenacetin bzw. auf Morphinabkömmlinge untersucht. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit der Barbiturate fiel die Untersuchung bis auf einen Fall einer Vergiftung negativ aus. Histologisch wurden weder in der Leber, noch in den Nieren Veränderungen gefunden, die als signifikante Auffälligkeit gegenüber einem Normalkollektiv gewertet werden könnten.

5.3.10 KORRELATION ZWISCHEN FETTGEHALT DER LEBER UND DES RECHTEN HERZENS.

Zu allerletzt stellte sich noch die Frage, inwieweit eine Rechtsherzverfettung Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselschädigung sein kann. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Leberverfettung stark korreliert mit chronischen Intoxikationen, kardial bedingtem Sauerstoffmangel usw. (8).

Hier zeigt sich bei der Auswertung der 106 Leber- und Herzproben, dass bei dem Allgemeinkollektiv (61 Fälle) eine schwache Korrelation zwischen Herzverfettung und Leberverfettung besteht (Korrelationskoeffizient 0,4).

Keinerlei Korrelation besteht jedoch bei den Personen mit anamnestisch gesicherten Abusus mit Medikamenten, gleichgültig, ob der Abusus unter oder über drei Jahre lag.

6.0 DISKUSSION.

In der vorliegenden Arbeit, deren Hauptziel es war, zu untersuchen, inwieweit die Entwicklung einer Rechtsherzverfettung mit einer chronischen Vergiftung, z.B. durch Medikamente wie Barbiturate, Analgetika, Psychopharmaka usw. in Zusammenhang steht, wurden neben der Fettbestimmung auch der wassergehalt der Herzmuskelproben bestimmt.

Nach einer Studie von Jansen (17) soll sich der Myocardwassergehalt innerhalb der nächsten 48 Stunden nach dem Tode nicht mehr wesentlich ändern. Die Richtigkeit dieser Studie vorausgesetzt, konnten alle 106 Rechtsherzen zur Wassergehaltsbestimmung herangezogen werden, da bei keinem der analysierten Herzen die Liegezeit post mortem länger als drei Tage war.

Es wurden 71 dieser 106 Herzen als sogenanntes Normalkollektiv definiert und der mittlere Wassergehalt dieser Personengruppe mit $-/x$ von 77,38% bei Frauen und einem $-/x$ von 78,95% bei Männern als sogenannter normaler Wassergehalt des Herzmuskels des Menschen angenommen. Damit liegt der Durchschnittswert knapp 10% höher als in einer früher durchgeführten Untersuchung über den normalen Wassergehalt im Herzmuskel des

Menschen, wo ein $\bar{x}$ von 69,62% bei einer grossen Streuung von 8,6 gemessen wurde (2).

Allerdings lagen bei dieser früheren Untersuchung 80% der untersuchten Herzen zwischen 68% und 79%. Bei einem genauen Vergleich liegen in dieser Untersuchung hier bei dem Frauennormalkollektiv 91,4% der Rechtsherzwasseranteile zwischen 70% und 85%, bei dem Männerkollektiv sind es 97,2% zwischen 70% und 85%.

Weicht man nun vom Normalkollektiv ab und untersucht die Herzen von Personen auf ihren Wassergehalt, die vor ihrem Tode längere Zeit im Krankenhaus infundiert wurden, so findet sich dort ein $\bar{x}$ von 79,1% bei den Männern und ein $\bar{x}$ von 78,28% bei den weiblichen Herzen. Der Myocardwassergehalt ist lediglich 1% höher als bei dem Normalkollektiv, und somit kann man annehmen, dass die Patienten vor ihrem Tode nicht überinfundiert wurden, bzw. dass sich der Myocardwassergehalt von Personen, die infundiert wurden, nicht wesentlich von dem unterscheidet, die nicht infundiert wurden. Zu dieser Ansicht konnte man rein makroskopisch kommen, da bei der Obduktion der Herzmuskel von vorher infundierten Personen meist etwas aufgelockert und verwaschen erschien.

Selbst beim Tod durch Ertrinken fand sich kein erhöhter Wassergehalt im Herzmuskel, sondern er

lag mit einem $-/x$ von 77,4% im Bereich der Norm. Leider kamen hier nur fünf Fälle zur Auswertung. Bei dieser beschränkten Fallzahl ist eine statistisch signifikante Aussage nicht möglich. Zu bemerken wäre noch, dass es sich bei dem sogenannten Normalkollektiv um Herzen von Personen handelt, die durch Suizid, Unfall oder plötzlichem Herztod ums Leben kamen und innerhalb kürzester Zeit nach ihrem Tode obduziert wurden. Die Zeitspanne, in der ungeahnte Störfaktoren wie Hitze, Feuchte usw. den Wassergehalt signifikant modifizieren könnten, ist so verschwindend klein, dass man davon ausgehen kann, dass der gemessene Wassergehalt des rechten Herzens mit einem $-/x$ von 78% dem "wahren" Wassergehalt sehr nahe kommt.

Bei schon durchgeführten Untersuchungen und bei Obduktionen in der Rechtsmedizin fiel ein gehäuftes Vorkommen von Rechtsherzverfettung im Zusammenhang mit einem chronischen Tablettenabusus auf. Um den Eindruck zu erhärten, wurde eine systematische Untersuchung durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass bei einer Dauertabletten-einnahme von drei Jahren und mehr, wobei bevorzugt Barbiturate, Analgetika, Psychopharmaka usw. eingenommen wurden, ein signifikant höherer

Rechtsherzfettgehalt gemessen wurde. Der mittlere Fettgehalt lag bei einem Abusus über drei Jahre bei 24,5% mit einer Streuung von 8,8%.

Bei einem Abusus von bis zu drei Jahren lag der mittlere Fettgehalt bei 15,8% mit einer Streuung von 3,9. Der mittlere Fettgehalt einer früheren Untersuchung (2) lag bei gesunden Rechtsherzen mit 11,3% weit darunter. Bei einem sogenannten Allgemeinkollektiv (siehe Tabelle 1) (61 Fälle) wurde ein mittlerer Fettgehalt von 19,3% bei einer grossen Streuung von 10,7% bestimmt.

Beurteilt man die ermittelten Werte und vergleicht sie miteinander, so stellt sich heraus, dass bei allen drei Gruppen das Ausmass der Rechtsherzfettung gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht ist. Höchst signifikant ist dies bei Personen mit einem anamnestisch gesicherten Tablettenabusus von mehr als drei Jahren. Da es sich bei dem Untersuchungsgut vorwiegend um eine Dauereinnahme von Barbituraten handelt, scheint dieser Effekt der Wirkung dieses Medikamentes zuzuordnen zu sein.

Über die Wirkung der Barbiturate auf Myocard und Myocardfettgehalt gibt es in der Literatur kontroverse Meinungen. So ist Dagmar K. Schaps der Meinung, dass Barbiturate keine hypoxische Schädigung der Herzmuskulatur verursachen, sondern eher eventuell durch eine Interaktion mit den

Phospholipiden der Biomembranen eine Elektrolytverschiebung verursachen (41). Es kann diskutiert werden, ob gerade diese Interaktion zu einer vermehrten Rechtsherzverfettung im Sinne einer Lipomatosis cordis führt und nicht durch einen Sauerstoffmangel zu einer dystrophen Verfettung. Diese Hypothese würde sich mit unseren Ergebnissen am Untersuchungsgut decken, wonach in über 80% der Fälle eine makroskopische Lipomatosis cordis dexter festgestellt wurde. Nach Fleckenstein ist die Voraussetzung eines voll funktionierenden Herzmuskels eine ausreichende Sauerstoffversorgung und eine Verhinderung des Elektrolytverlustes (24). Gerade bei letzterem Punkt scheinen die Barbiturate anzugreifen (3) (41).

Vorweggenommen sei bemerkt, dass es bei der Leber z.B. bekannt ist, dass die Barbiturate über eine Biotransformation die Leberzellstruktur ändern (8).

Ob die Barbiturate letztendlich für die Entstehung einer Lipomatosis cordis dexter verantwortlich sind, kann nicht mit letzter Sicherheit behauptet werden.

Nicht zu vernachlässigen in diesem Zusammenhang ist die Untersuchung über die Dauereinnahme von Antidepressiva und Neuroleptika bzw. Tranquilizer.

So ist in der Literatur die Meinung vertreten worden, dass man wegen der Kardiotoxizität der Antidepressiva diese nicht mehr an Personen über 50 Jahre abgeben sollte (49).

Mocetti schliesst sich in seiner Untersuchung dieser Meinung an (26), und nach Marx muss man davon ausgehen, dass schon mehr oder weniger normale Dosen eine beträchtliche Schädigung am Myocard hervorrufen können (26).

Nach neuesten Berichten kann man jedoch auch Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit trizyklische Antidepressiva verordnen, da angeblich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rhythmusstörungen besteht (49). In diesem Artikel wird allerdings auch mitgeteilt, dass die Antidepressiva selbst in therapeutischen Dosen kardiotoxisch wirken.

Eine genauere Untersuchung gibt es über die Dauereinnahme von Tranquilantien im Zusammenhang mit dem "plötzlichen Tod" und einer dafür ursächlichen Rechtsherzverfettung.

H.L. Richardson (37) vermutet in seiner Arbeit, dass der blockierende adrenerge Effekt der Tranquilizer direkt ursächlich für den plötzlichen Tod von einer Reihe von Patienten einer neuropsychiatrischen Klinik ist. Alle Patienten hatten Rhythmusstörungen vor ihrem Tode, die

durch nichts Handfestes zu erklären waren. Bei der Sektion fielen Veränderungen der Herzmuskelfarbe, diffuse Fibrose und Fetteinlagerungen auf, die den Herzmuskel auseinander drängten. Genau diese Beobachtung kann durch unser Untersuchungsgut zum grössten Teil bestätigt werden. Besonders bei Personen mit Antidepressiva- und Neuroleptikaeinnahme von über drei Jahren fanden sich enorm hohe Fettgehalte im rechten Herzmuskel. Es wurde ein mittlerer Fettgehalt von 30,85% bei einer Einnahme von Antidepressiva gemessen, bei Neuroleptika lag der gemessene mittlere Fettgehalt bei 26,63%. Diese Fettwerte können durchaus ursächlich für einen plötzlichen Tod sein. In einer früheren Untersuchung wurde ein Fettgehalt von 40,8% bei einer grossen Streuung von 23,5 als direkt todesursächlich angesehen, ein Wert also, der bei der Medikamentendauereinnahme von drei Jahren aufwärts durchaus erzielt wird. Letztendlich muss jedoch eingeräumt werden, dass über die tödlich verlaufenden Arzneimittelebenwirkungen der Barbiturate, Neuroleptika und andere keine verlässlichen Zahlen existieren. Es gibt lediglich eine Untersuchung von Zoppi u.a. (53), die sich jedoch auf andere Substanzgruppen bezieht.

Inwieweit eine parenterale Ernährung bei einem längeren Krankenhausaufenthalt für die Entwicklung einer Rechtsherzverfettung ursächlich sein kann, konnte in unserem Untersuchungsgut nicht verifiziert werden. Der gemessene mittlere Fettgehalt bei den Frauen lag bei 25,56% und damit deutlich über dem Normalwert, während bei den Männern der Wert mit 15% in der Norm lag. Alle analysierten Frauenherzen hatten zwar ein makroskopisch erkennbare Lipomatosis cordis dexter, aber es ist nicht nachzuvollziehen, wann diese Verfettung entstanden ist, da aus der Anamnese her schon genügend andere Gründe für die Entwicklung der Lipomatosis verantwortlich zeichnen können. Auch in der Literatur fallen zu diesem Thema keine verlässlichen Daten auf. So wurde bei der heute üblichen Gabe von Intralipid zur parenteralen Ernährung nach dem Tode bei den obduzierten Patienten Fettablagerungen in Lunge, Hirn, Nieren und Milz nachgewiesen (16). Dies wird in einer Untersuchung von Hesso (15) bestätigt, der neben den oben genannten Organen auch Fett im Herzen fand.

Weiterhin wurde versucht, die chronische Tabletteneinnahme auf histologischem bzw. chemischen Weg zu verifizieren. Aus diesem Grund fand

eine Untersuchung von Blut und Urin statt auf das Vorhandensein von Morphinabkömmlingen und Barbituraten. Mit Ausnahme der Vergiftungen und eines weiteren Falles fielen jedoch entsprechend der kurzen Halbwertszeit der Barbiturate die Proben alle negativ aus. In dem einen Fall war der Befund im Blut negativ, im Urin positiv. Der Befund kann so gedeutet werden, dass zumindest in diesem Fall eine chronische Tabletteneinnahme nachgewiesen ist.

Histologisch konnten in keiner der untersuchten Nieren eine phenacetintypische Veränderung z.B. Papillennekrose, interstitielle Nephritis oder Kapillarsklerose gesehen werden. Dies kann so gewertet werden, dass in unserem untersuchten Kollektiv der Abusus noch nicht lange genug bestanden hatte, um sichtbare Veränderungen an den Nieren hervorzurufen. So existiert eine Studie von Porpatzczy und Schramek (33), die angeben, dass es einen Kausalzusammenhang zwischen Phenacetinabusus und Nierenbeckenneoplasien gibt, allerdings mit einer Latenzzeit von 20 Jahren und einer zu erwartenden Inzidenz bei den Dauereinnehmern von 10%. Auch Leistenschneider berichtet von seiner Studie, in der 83 Patienten von 113 mit Nierenbeckentumoren regelmässig Analgetika auf Phenacetinbasis eingenommen hatten.

Nicht ganz so überzeugt äusserst sich Dubach (5), der mit der gleichen Fragestellung zwei Gruppen von Patienten, eine mit und eine ohne Phenacetinabusus, gegenüberstellte. Er kommt zu dem Schluss, dass im Verlaufe mindestens eines Jahrzehntes die intensive Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika die Nierenerkrankungen und auch Todesfälle zunehmen, die absolute Inzidenz bleibt seiner Meinung nach jedoch gering. In unserem Untersuchungsgut war nachweislich ein Dauereinsteher von 10 Jahren bekannt, alle anderen Dauereinsteher bewegten sich anamnestisch gesichert in einer Spanne bis zu sieben Jahren, also eine Zeit, in der laut Untersuchungen (5) noch keinerlei sichere Veränderungen zu erwarten sind.

Um festzustellen, inwieweit eine Leberverfettung mit einer Rechtsherzverfettung vergesellschaftet ist bzw. die Rechtsherzverfettung Ausdruck einer möglichen allgemeinen Stoffwechselerkrankung darstellt, wurden die rechten Herzfettwerte mit den Leberwerten verglichen und statistisch ausgewertet. Hierbei kam man zu dem Ergebnis, dass beim Allgemeinkollektiv eine schwache Korrelation zwischen Leberfettgehalt und Herzfettgehalt besteht (Korrelationskoeffizient 0,4).

Bei den Personen mit Tablettenabusus bis oder über drei Jahre bestand keinerlei Korrelation. Laut Aussage aus der Literatur (8) enthält jede Leberzelle feine Mengen von Strukturfett, die etwa 2 - 4% des Leberfeuchtgewichtes betragen. Schon Fettwerte von 10-15% gelten als beginnende Leberverfettung. Auslöser dieser Verfettung sind unter anderem auch chronische Intoxikationen, unter die auch Medikamente fallen. Auf Gifte und Medikamente sind 0,7% aller Leberverfettungen zurückzuführen (8). Etwa 80% der Leberfette in unserem Untersuchungsgut liegen unter der kritischen Grenze von 10% Leberfett am Feuchtgewicht. Aus der Literatur geht nicht hervor, wie lange z.B. ein Medikamentenabusus bekannt sein muss, um eine Vermehrung der Leberfettzellen zu bewerkstelligen. Bekannt ist jedoch, dass Barbiturate durch Biotransformation vorwiegend eine Vermehrung und Vergrößerung des ER in der Leberzelle verursachen können, die allerdings nur elektronenoptisch fassbar ist. Da in dieser Untersuchung die Leber nur histologisch unter dem normalen Mikroskop untersucht werden konnte und keine elektronenoptische Betrachtung vorgenommen wurde, muss man sich mit der Aussage zufrieden geben, dass die Lipofuszieinlagerungen in der Leberzelle bei Personen mit Medikamentenabusus

über und unter drei Jahren nicht signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht waren.

7.0 ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde auf laborchemischen Wege der quantitative Fettgehalt im Myocard des rechten Ventrikels und in der dazugehörigen Leber bei einem genau definiertem Kollektiv gemessen. Vorher wurde der durchschnittliche Wassergehalt der Herzmuskelprobe bestimmt.

- 1- Der mittlere Fettgehalt bei Barbituratdauer-einnahme unter drei Jahren beträgt 15,8%, der bei Dauereinnahme über drei Jahre 24,5%. Damit ist in beiden Gruppen der Grad der Rechtsherzverfettung signifikant höher als bei einem Normalkollektiv.
- 2- Ein Rechtsherzfettgehalt zwischen 20 und 50% kann für den plötzlichen Tod ursächlich sein. Diese Werte werden bei einem chronischen Tablettenabusus über drei Jahre erreicht.
- 3- Zwischen der Entwicklung einer Lipomatosis cordis dexter im Zusammenhang mit einem langen Krankenhausaufenthalt bei parenteraler Ernährung und einer daraus resultierenden Todesursache konnte keine Beziehung festgestellt werden.

- 4- Bei der chronischen Tabletteneinnahme besteht keinerlei Zusammenhang zwischen einer Rechts-herz- und Leberverfettung.
- 5- Bei der histologischen Untersuchung der Leber und der Nieren wurden keinerlei medikamenten-typische Veränderungen bei einer Einnahme-zeit unter 10 Jahren gefunden.
- 6- Auf Grund der kurzen Halbwertzeit der Barbi-turate im Blut und Urin konnte laborchemisch der objektive Nachweis der chronischen Tabletten-einnahme nicht erbracht werden.
- 7- Der normale mittlere Wassergehalt im Herzmuskel beträgt 78%.

8.0 LITERATURVERZEICHNIS.

- (1) Baird-Lambert, J. Jäger-Roman, E. Buchanan, N:
Phenytoin elimination after intoxication during
long-term treatment.
Medical Journal of Australia 2 (1982) 228-229,
Deutsches Ärzteblatt, zur Fortbildung aktuelle
Medizin März 1983 S. 44, Nachtrag 2 x.
- (2) Bartsch, P.M. Inaug. Dissert.:
Quant. Fettgehaltsbestimmung im Myocard des rechten
Ventrikels menschlicher Herzen, 1981.
- (3) Bushe, K.A. und K.H. Weis: Schädel-Hirn-Trauma
Bibliomed MMM Band 54, 1982
Artikel von Sold, M. Barbiturattherapie S. 155 ff.
- (4) Crocker Diane W., MD, FRSM, FICS:
Lipomatous Infiltrates of the Heart,
Arch Pathol Lab Med-Vol 102, Febr. 1978 (69-72)
- (5) Dubach, U.C., Rosner, B., Pfister, E.:
Epidemiologic Study of Abuse of Analgesics Containing
Phenacetin-Renal Morbidity and Mortality, (1968-1979)
The New England Journal of Medicine 308 (1983) 357-362,
Deutsches Ärzteblatt (1983) S. 32.
- (6) Ebstein, W.: Die Fettleibigkeit, Verlag Bergmann,
1887 Wiesbaden.
- (7) Eder, M. / Gedigk, P.: Lehrbuch der allgemeinen Patho-
logie und der pathologischen Anatomie (1974) Ber.-
Heidelb.- N.Y. Springer Verlag.

- (8) Eisenburg, J., Derlath, S., Lindner, H.,: Klinische Hepatologie 1977 in Klinische Visite S. 85-86 und S. 97-98.

- (9) E.K.: Viele schätzen die Wirkung von Medikamenten falsch ein, Repräsentativumfrage für den Arbeitskreis Alkohol Bonn, Der Deutsche Arzt (1983) S. 33-34.

- (10) Eyselin, K.: Untersuchung über den Fettgehalt der Herzmuskulatur, Virsch.Arch.f.Path. Anatomie und Physiol. Band 218 (30 ff) (1914).

- (11) Fahr, Th. / Reineck, H.,: Über Steatosen des Myocard Beitrag path. Anatomie. 80, 186 ff (1928).

- (12) Gedigk, P. Giersberg, O.: Über die Entstehung von Fettgewebe in Herzmuskelschwielen, Virch.Arch.path.Anat. 339, (1965).

- (13) Hallermeyer, R.: Eine Schnellmethode zur Bestimmung des Fettgehaltes in Lebensmitteln, (Chloroform-Methanol-Extraktion) Deutsche Lebensmittelrundschau 72 (1976).

- (14) Harms, V.: Biomathematik, Statistik, Harms-Velag Kiel (1979).

- (15) Hesso, I., Nelson, F., Haug, A.: Postmortem Findings in three patients treated with intravenous Emulsions Arch. Surg, 114 (1) 66-8/Jan. 79/ ED=1979/04.

- (16) Hulmann, G. u.a.: Fettinfusionen bei schwerkranken Patienten problematisch (Agglutination of intralipid by sera of acutely ill Patients, Lancet II 1982 1426-1427
Dep. of Histopath. and Surg. Klinikstudie)
Deutsches Ärzteblatt 1983 S. 44
- (17) Jansen, H.H.: Der Kalium-Natrium- und Wassergehalt der inneren Organe zu bestimmten Zeiten nach dem Tode
Virch. Arch. path. Anat. 334, 510 ff (1961)
- (18) Jansen, H.M.: Myocardosestudien
Arch. Kreislaufforschung 37 1 ff (1962)
- (19) Jetter, W.W. u.a.: Post mortal biochemical changes
Americ. Journ. Path. 25 (1949) 789 (S)
- (20) Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Berlin 1922, erwähnt in: Handbuch der spez. path. Anat. und Histo. v. Mönckeberg
- (21) Kaufmann, H.P.: Analyse der Fette und Fettprodukte, Allgem. und spez. Teil Springer Berlin (1958)
- (22) Kaunitz, H.: Toxic effects of polyunsaturatet vegetable oils, P.P. 203-10 in: The pharmacological effets of Lipids American oil chemists, 1978 qu S9892P
ED=1979/12
- (23) Kehrberg, H.: Arzneimittel- und Drogenmissbrauch bei Kindern und Jugendlichen,
Deutsches Ärzteblatt 1983 Heft 29 S. 30-34
- (24) Keul, J., Doll, E., Steim, H., Fleer, U., Reindell, H.:
Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens
Plügers Arch. 282, 45-53 (1965)

- (25) Kuschinsky, G. und Mitarb.: Pharmakologie und Toxikologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978)
- (26) Marx, H.H. / Mocetti,: Kardiotoxizität der trizyklischen Antidepressiva,
Schweiz. Med. Wochenschrift 101, 1068 (1971)
- (27) Moon, C.A.L. Schiller, M.: Planum (Temazepam) für schwerwiegende Schlafstörungen, eine klinische Untersuchung, The Journal of international Medical Research 7, 295-301 (1979) Therapeutische Rundschau S. 38
- (28) Müller-Plettenberg, D.: Viele Pharmaka können Asthma-Reaktionen erzeugen, Der Deutsche Arzt 3, (1983) S. 37
- (29) Müller-Plettenberg, D.: Wenn der Schmerz zur Krankheit wird, Der Deutsche Arzt 3, (1983) S. 41
- (30) Nechita'ilo, VA., Velichko, MA., Kostromskikh, LI.: Cardiac lipoma as a cause of sudden death,
Sud. Med. Ekspert, 23 (3) 55-6 (1980 / ED=1980.12)
- (31) Nicholas, V. u.a.: Medizinische Therapie, ein Handbuch für Ärzte und Studenten, Mediskript Verlag 1980,
- (32) Nussbaum, A.: Gefäßversorgung und fettige Degeneration des Herzmuskels,
Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 8 257 (1911)
- (33) Porpatzczy, P., Schramek, P.: Phenacetinabusus und Nierenbeckenneoplasien (Anagesic nephropathy and phenacetin-induced transitional cell carcinoma-analysis of 300 patients with longterm consumption of phenacetin containing drugs.
Eur. Urol. 7 (1981) 349, Deutsches Ärzteblatt 1983 S. 37

- (34) Pupko, Dr.: Beiträge zur Kenntnis der Herzmuskelverfettungen, Virch.Arch. f. Path. Anat. u. Phys. Bd. 223 (1921)
- (35) Ribbert, H.: Die Erkrankungen des Endocards, in: Handbuch der spez. path. Anat. u. Histo. Herz und Gefäße, Berlin, Springer (1924)
- (36) Ribbert, H.: Beiträge zur Path. Anatomie des Herzens, Arch. f. path. Anat. Berlin (1897) 193 ff
- (37) Richardson, H.L. u.a.: Intramyocardial Lesions in Patients Dying Suddenly and Unexpectedly, Journ. Amer. Med. Ass. 195 (1966) 254
- (38) Rotter, W.: Lehrbuch der Pathologie 2. Auflage (1978) Band I S. 61 ff, Band II S 118 ff Verlag Schattauer
- (39) Sandritter, W., Thomas, C.: Makropathologie Schattauer Verlag, Stuttgart-N.J. 1977, 4. Auflage S. 33, Histopathologie, 1977 7. Auflage S. 40, 41
- (40) Schäfer, W., Seibel, W.: Problematik und Durchführung der Feuchtigkeitsbestimmung bei Getreide, I. Probennahme und -teilung, Mühle 94, 109 (1957) III. Trocknung und -bedingungen, Mühle 94, 663 ff (1957) IV. Feuchtigkeitsbestimmung mit geeichten Geräten Mühle 95, 43 (1958)
- (41) Schaps, Dagmar, K.: Wirkung von Barbituraten auf Myocardstoffwechsel und Hämodynamik, Fortschritte der Medizin, 100 Jg. (1982) Nr. 30 S. 1404 ff

- (42) Scheurlen, P.G.: Systematische Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, (1977) S. 11 ff
- (43) Schoenmackers, J., Willem, H.R.: Über Lipomatosis cordis, ihre Beziehung zur Leistungsfähigkeit und Insuffizienz des rechten Ventrikels, Arch. Kreisf. Forsch. 40. 251-283 (1963)
- (44) Schröder, H.G.: Klinische Erprobung von Equilibrin bei stationären depressiven Patienten, Med. Welt Bd. 33 Heft 29/30 (1982)
- (45) Solti, Konyar, Gidali,: Herzruptur und Herztamponade nach der fettigen Infiltration des Herzens, Acta morph. Acad. 12, 447 (1964)
- (46) Staemmler, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Springer, Berlin (1955)
- (47) Thorel,: Über die supraventrikulären Abschnitte des sog. Reizleitungssystems, verhandl. d. deutsch. path. Ges. Bd. 14 (1910)
- (48) Überla, K. Biotematik Erläuterungen und Lernhilfen, Inst. f. med. Informationsverarbeitung der Uni München, (1976)
- (49) Veith, r.c. u.a.: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease, N.Engl. J. Med. 306 (1982) 954-9
Deutsches Ärzteblatt Heft 32 (1983) S. 24
- (50) Wegelin, C.: Über alimentäre Herzmuskelverfettung, Berlin. Klin. Wochenschrift 50 2152 ff (1913)

- (51) Weiland, F.: Über spontane Ruptur des Herzens bei Adipositas Cordis, Inaug.Diss. München 1904, im Handbuch der Spez.Path. Anatomie und Histologie von Mönckeberg Z.

- (52) Widmark, E.M.P.: Eine Mikromethode zur Bestimmung von Äthylalkohol im Blut, Skand. Arch. f. Physiologie 33, 85-96 (1915)

- (53) Zoppi, MN. u.a.: Medikamentennebenwirkungen als wahrscheinliche Todesursache, Ergebnisse aus dem Kompreh. Spital Drug Monitoring Schweiz. med. Wochenzeitschrift 112 (1982) 1808-10, Deutsches Ärzteblatt Heft 26 (1983)

9.0 ANHANG

LEBENS LAUF

21. Juli 1951	Geboren als erste Tochter der Eheleute Edgard und Anneliese Laroche,
1958	Volksschule St. Anna, Gerolstein/Eifel,
1962	Gymnasium St. Matthias, Gerolstein/Eifel
1966	Gymnasium Wittlich/Eifel,
Mai 1971	Abitur am Gymnasium Wittlich,
1972 bis 1975	Studium der chemie ander RWTH Aachen,
1976 bis 1977	freiwilliges, soziales Jahr bei der Arbeiterwohlfahrt in München,
1977 bis 1980	Studium der Medizin an der Universität in Homburg/Saar,
August 1979	Physikum an der Universität Homburg/Saar,
1980 bis 1983	Studium der Medizin an derLMU München,

August	1980	1. Staatsexamen Medizin,
August	1982	2. Staatsexamen Medizin,
1982 bis 1983		Klinische Ausbildung in den Fächern Orthopädie an der orthopädischen Klinik Harlaching, Chirurgie an der Universitätsklinik, Nussbaumstrasse und Innere Medizin in der I. Med. Neuperlach.
Oktober	1983	3. Staatsexamen
1979 bis 1982		Famulaturen in den Fächern Chirurgie, Gynäkologie, Innere Medizin, HNO und Gesundheitsamt.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Spann für die Überlassung des Themas und die Genehmigung zur Durchführung des experimentellen Teiles der Arbeit im Institut für Rechtsmedizin.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. C. Baur für ihr grosses Interesse und die immer freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Herrn Dipl. Phys. Dr. E. Schuller möchte ich für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung des Zahlenmaterials ebenfalls meinen Dank aussprechen.

Weiterhin danke ich Frau Ingeborg Runz, die es mir ermöglicht hat, die Arbeit in dieser Form abgeben zu können.

